T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KBB ANABİLİM DALI

NAZAL POLİPOZİSLİ HASTALARDA OKSİDATİF DNA HASARI

Arş. Gör. Dr. Hakan ERDEM

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Harun ÜÇÜNCÜ

UZMANLIK TEZİ

Erzurum - 2009

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, olumlu yönlendirmeleriyle bugüne gelmemde büyük emek sahibi olan, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yavuz SÜTBEYAZ'a en derin saygı ve şükranlarımı arz ederim.

Beceri ve bilgi birikimimde her zaman değerli katkı ve desteklerini gördüğüm, tecrübeleriyle eğitimime büyük katkıları olan, anabilim dalı başkanımız; Sayın Prof. Dr. Enver ALTAŞ'a, kliniğimizin öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Bülent AKTAN'a, Sayın Yard. Doç. Dr. Özgür YÖRÜK'e ve bu tezin hazılanmasında büyük katkıları olan olumlu yönlendirmeleriyle bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez hocam Sayın Doç.Dr. Harun ÜÇÜNCÜ'ye ve Biyokimya anabilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Ebubekir BAKAN'a ve çok değerli Arş. Gör. Dr. Hamit Hakan ALP'e, sonsuz teşekkür ederim.

Yaşamımın en önemli dönemlerinden birini paylaştığım, her aşamada değerli desteklerini gördüğüm sevgili asistan arkadaşlarıma, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım değerli Odyoloji teknisyeni Kürşat AKKEÇE'ye, servisimizin ve ameliyathanemizin değerli hemşire ve personellerine, her zaman sonsuz desteklerini gördüğüm değerli ailem ve eşime, sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Hakan ERDEM, 2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ i

TABLO LİSTESİ iv

RESİM ve ŞEKİL LiSTESİ v

KISALTMALAR vi

ÖZET vii

SUMMARY viii

GİRİŞ 1

GENEL BİLGİLER 4

2.1. Paranazal Sinüs Embriyolojisi ve Anatomisi 4

2.1.1. Paranazal Sinüsler 4

2.1.1.1.Maksiller Sinüsler 4

2.1.1.2. Etmoid Sinüsler 6

2.1.1.3. Frontal Sinüsler 8

2.1.1.4. Sfenoid Sinüs 10

2.2. Burun Histolojisi 10

2.3. Burun Fizyolojisi 11

2.3.1. Mukosilier Transport Sistemi 12

2.3.2. Ostiomeatal Kompleksin Önemi 15

2.4. Nazal Polipozis Hakkında Genel Bilgiler, Tarihçe ve Tanıtım 16

2.4.1. Epidemiyoloji 18

2.4.2. Etyopatogenez 20

2.4.2.1. Bernoulli Fenomeni 21

2.4.2.2. Polisakkarit Molekül Değişiklikleri 22

2.4.2.3. Mukozal Temas Teorisi 22

2.4.2.4. Enfeksiyon 23

2.4.2.5. Allerji 23

2.4.2.6. Asetilsalisilik Asit (ASA) İntoleransı 24

2.4.2.7. Astım 24

2.4.2.8. Genetik Etkiler 24

2.4.3. Histopatoloji 24

2.4.3.1. Ödematöz Eozinofilik (Alerjik) Polipler..... 25
2.4.3.2. Kronik Enflamatuvar Polipler..... 25
2.4.3.3. Serömüsinöz Atipili Polipler..... 25
2.4.3.4. Stromal Atipili Polipler..... 26
2.5. Nazal Polipte Hücreler ve Kimyasal Mediyatörler..... 26
2.6. Tedavi..... 28
2.7. Serbest Radikaller..... 31
2.7.1. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri..... 33
2.8. Oksidadif Hasar..... 36
2.8.1. Lipitlerdeki Oksidadif Hasar..... 36
2.8.2. Proteinlerde Oksidatif Hasar..... 37
2.9. DNA'da Oksidatif Hasar ve Klinik Önemi..... 38
2.9.1. DNA Hasarına Neden Olan Etkenler..... 38
2.9.1.1. Eksojen (Çevresel) Etkenler..... 38
2.9.1.2. Endojen (Spontan) Etkenler..... 39
2.10. DNA'da Oksidatif Stres İle Oluşan Hasarlar..... 42
2.10.1. 8-OH-Guanin Oluşumu..... 44
2.11. Antioksidan Savunma Sistemi..... 46
2.12. Oksidatif Hasarın Onarımı..... 46
2.12.1. Mismatch Onarım..... 47
2.12.2. Baz Çıkararak Onarım..... 48
2.12.3. Nükleotid Çıkararak Onarım..... 50
2.12.4. Doğrudan Onarım..... 51
2.13. DNA Hasarının Klinik Önemi..... 52
MATERYAL ve METOD..... 54
BULGULAR ve İSTATİSTİKSEL ANALİZ..... 57
TARTIŞMA..... 61
SONUÇ..... 70
KAYNAKLAR..... 71

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Mukosilier Transportu Bozan Faktörler..... **15**

Tablo 2 : Çeşitli Hastalıklarda Nazal Poliplerin Görülme Sıklığı..... **19**

Tablo 3 : Nazal Poliplerin Sınıflaması..... **20**

Tablo 4 : Nazal Polip Oluşumundaki Etyolojik Faktörler..... **21**

Tablo 5 : Nazal Polipozis Tedavisinin Amaçları..... **28**

Tablo 6: Çeşitli Kortikosteroidlerin Antienflamatuvar Güçleri ve Mutat Günlük Dozları..... **30**

Tablo 7 : Sık Karşılaşılan Radikaller, Simgeler ve Kimlikleri..... **33**

Tablo 8 : Serbest Radikal Artışı İçerdiği Düşünülen Fizyolojik ve Klinik Durumlar..... **35**

Tablo9: Biyokimyasal Sonuçlar..... **57**

Tablo 10: Hasta Grubu İçin Korelasyon..... **58**

Tablo 11: 8-OHG/G10^{6} (Lökosit DNA)'nin Hasta ve Kontrol Grubundaki Kandaki Düzeyi..... **59**

Tablo 12: 8-OHG/G10^{6} (idrar)'nin Hasta ve Kontrol Grubundaki İdrardaki Düzeyi..... **59**

Tablo 13: MDA µmol/L (Serum örneği)'nin Hasta ve Kontrol Grubundaki Kandaki Düzeyi..... **60**

Tablo 14: MDA µmol/L (İdrar örneği)'nin Hasta ve Kontrol Grubundaki İdrardaki Düzeyi..... **60**

RESİM ve ŞEKİL LiSTESİ

Resim l: Frontal ve maksiler Sinüslerin Gelişimleri..... 5
Resim 2: Sfenoid Sinüs Gelişimi..... 5
Resim 3: Etmoid Çatı ve Kribriform Plate Arasındaki ilişki..... 7
Resim 4: Frontal Reses Konumu..... 9
Resim 5: Frontal Resesin Burun İçine Açılış Yeri..... 9
Resim 6: Metakronize Silier Aktivite (Elektron Mikroskobu Görünümü)..... 12
Resim 7: Metakronize Silier Aktivite (Şematik Gösterim)..... 12
Resim 8: Mukus Transportu..... 14
Resim 9: Mısır Hyeroglifleri..... 17
Resim 10: Nazal Polipektomi İçin Hipokrat'ın Kullandığı Teknik..... 18
Resim 11: Orta Konkayla Lateral Nazal Duvar Arasındaki Temas..... 23
Resim 12: Serbest Radikal Hasarı Sonucu Lipit Peroksidasyon Son Ürünü MDA' nın Oluşumu..... 34
Resim 13: DNA' da Oksidatif Hasar ve Olası Sonuçları..... 39
Resim 14: Oksidatif Stresin Hastalıklarla ilişkisi..... 40
Resim 15: DNA'da Replikasyon Doğruluğunun Korunamaması ve Olası Sonuçları..... 41
Resim 16: Hidroksil Radikalinin Atak Yapacağı Bölgeler..... 43
Resim 17 : Hidroksil Radikalinin Guanin İle Reaksiyonu..... 43
Resim 18: Uygun Bazların Hidrojen Bağıyla Eşleşmesi..... 44
Resim 19: Hasarlı Bazın Yanlış Eşleşmesi..... 45
Resim 20: Guanin'den Modifiye Baz Olan 8-OHdG'nin Oluşumu..... 45
Resim 21: Mismatch Onarımı..... 48
Resim 22: DNA Glikozilazın Etkisi..... 49
Resim 23: Baz Çıkarma Onarımı..... 50
Resim 24: Nükleotit Çıkararak Onarım (NER)..... 51
Resim 25: Hasara En Fazla Maruz Kalan Baz 8-OhdG..... 53

KISALTMALAR

UV	Ultraviyole
NER	Nükleotit çıkararak onarım
HO_2'	Perhidroksil radikali
H_2O_2	Hidrojen peroksit
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
BER	Baz çıkararak onarım
AP	Abazik bölge
FPG	FAPyGuanin
PUFA	Çok doymamış yağ asitleri
FAPy	Formamidopirimidin
ROS	Reaktif oksijen türevleri
GSPHx	Glutatyon peroksidaz
80HdG	8Hidroksideoksiguanozin
8-OH-Gua	8-hidroksiguanin
8-OH-G	8-hidroksiguanozin
8-OH-Ade	8-hidroksiadenin
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
GPX	Glutatyon peroksidaz
HRP	Horseradish peroksidaz
MDA	Malondialdehit
$O_2^{\bullet -}$	Süperoksit anyonu
NO	Nitrik Oksit
$^1O_2$	Singlet oksijen
$^{\bullet}OH$	Hidroksil radikali
R'	Alkil radikali
ROM	Reaktif Oksijen Metabolitleri
SB	Zincir kırığı
SOD	Süperoksit dismutaz
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
ROO'	Peroksil radikali
RO'	Alkoksil radikali
RNS	Reaktif nitrojen türevleri
ADA	Adenindeaminaz
DEA	Demir eksikliği anemisi

ÖZET

Nazal polipozis; nazal poliplerin bilateral görüldüğü, astım, allerji, aspirin ve diğer nonsteroid antienflamatuvar ilaç intoleransının eşlik ettiği, lokal veya sistemik immün mekanizma bozuklukları ile birlikte olabilen kronik, rekürren ve enflamatuvar bir hastalıktır. Nazal polipozisli hastalarda yapılan çalışmalarda; çoğunlukla etyopatogez ve tedavi ile ilgili konular üzerinde odaklanmış, özellikle lipit ve DNA'daki oksidatif değişimler ise çok az incelenmiştir. Bu nedenle; çalışmamızda nazal polipozisli hastalarda, kronik hipoksi sonucu hücresel düzeyde ortaya çıkan, DNA hasarı ürün olan sekizhidroksideoksiguanin (8OHdG) ve hücre duvarı lipit peroksidasyonu ürünü malondialdehit (MDA) düzeyini kan ve idrarda belirleyip, oksidatif stresin DNA hasarı üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda; yaşları 18-40 arasında değişen toplam 100 kişi çalışmaya dahil edildi. Bunların 50'si hasta grubu, 50'si kontrol grubundan oluşmaktaydı. Gruplardan 2 ml tam kan ve 5 ml spot idrar örnekleri alındı. Alınan tam kan ve idrar örneklerinden, DNA oksidasyonu ve MDA analizleri yapıldı.

Bulgularımız; nazal polipozisde oksidatif DNA hasarının arttığını açıkça göstermektedir. Hasta ve kontrol grubundan alınan kan ve idrar örneklerinde ölçülen 8-OH-dG ve MDA düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) olduğunundan dolayı, hasta grubunda anlamlı derecede artmış olduğu gözlendi.

Hasta grubundan alınan kan örneklerinde ölçülen 8-OH-dG ve MDA düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğunundan dolayı, hasta grubunda 8-OH-dG ve MDA kan düzeyleri arasında pozitif korelasyonun olduğu gözlendi.

Hasta grubundan alınan idrar örneklerinde ölçülen 8-OH-dG ve MDA düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$) olduğunundan dolayı hasta grubunda 8-OH-dG ve MDA idrar düzeyleri arasında pozitif korelasyonun olduğu gözlendi.

Çalışmamızın sonucunda; nazal polipozisde oksidatif DNA hasarının varlığını açıkça görmekteyiz. Nazal polipozis; kronik hastalık olması, solunum sisteminde meydana getirdiği değişikliklerin kalıcı olması özeliğinden dolayı, oksidatif DNA hasarı düzeylerinin, sürekli artmasına uygun zemin oluşturmaktadır. Oluşabilecek zararın minimal düzeyde kalabilmesi ve geriye döndürülmesi için, nazal polipozisin erken zamanda farkedilip tedavi edilmesini zorunlu kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nazal polipozis, oksidatif stres, MDA, 8-OH-dG,

SUMMARY

OXIDATIVE DNA DAMAGE IN PATIENTS WITH NASAL POLYPOSIS

Nasal polyposis, an illness wich nasal polips are seen as bilateral, is a chronic, recurrent and inflamatuar illness that can be to gether with local or systematic immun system disorders accompanied by asthma, allergy, aspirin and other nonsteroid antiinflamatuar medicine intolarance. In the studies made on nasal polyposis patients mostly the subjects related with etiopathogenesis and treatment have been focused, specially the oxidative changes on lipit and DNA have not sufficiently been examined. For this reason, we have aimed to examine the effect of oxidative stres on DNA disorder by determining level of 8-hydroksideoksiguanin (8-OH-dG) and malonyldialdehyde (MDA) of nasal polyposis patients (serum- urine) in our study.

In our study, total 100 people whose ages change from 18 to 40 have been added to the study. Fifty of them have been patient group, the others have been control group. 2 ml venous blood and 5 ml spot urine examples have been taken from both groups. DNA oxidation and MDA analysises have been made on example of blood and urine.

Our results showed that there is an increase of DNA disorder in nasal polyposis. It has been observed that there is an outstandingly increase in patient group since levels of 8-OH- dG and MDA are statisticaly $p<0.001$ in the measurements of examples of blood and urine taken from patient and control group.

It has been observed that there is positive correlation between 8- OH- dG and MDA blood levels in patient group because levels of 8-OH- dG and MDA are statisticsaly $p<0,05$ in the measuraments of examples of blood taken from patient group.

It has been observed that there is a positive correlation between urine levels of 8-OH- dG and MDA in patient group since levels of 8-OH dG and MDA are statisticsally $P<0.01$ in the measurements of examples of urine taken from patient group.

In the result of our study, we saw the absence of oxidative DNA disorder in nasal polyposis. As nasal polyposis is a chronic illness and the changes in respiration system are permanent, levels of oxidative DNA disorder always increase. Nasal polyposis should be relized and threated before because the possible harm should be in minimal level and be returned.

Key Words: Nasal polyposis, oxidative stres, MDA, 8-OH-dG

GİRİŞ VE AMAÇ

Nazal polipler, nazal mukozanın kronik enflamatuvar reaksiyonları neticesinde ödematöz hipertrofi ile oluşan, nazal kaviteye ve paranazal sinüslere sarkan kitlelerdir. 1882 yılında Zukkerlandl poliplerin enflamasyon sonucunda oluştuğunu bulmuştur (1,2). Nazal polipler, insanlık tarihinin bilinmezlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Nazal polipler nadiren tek başına, genellikle diğer hastalıklarla beraber bulunurlar (3). Tip I allerji, aspirin veya diğer nonsteroid antienflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) karşı intolerans, astım, kistik fibrozis gibi birçok hastalıkla görülebilmekte ve altta yatan hastalığın durumuna göre histolojik farklılık göstermektedir. Yapılan bir çok araştırma sonucunda allerjinin nazal polip patogenezinde rol oynamadığı belirtilmiştir (4). Nazal polipler birçok hastalığın ortak patolojik bulgusudur.

Nazal polip, eski yunancadaki "polypous", çok ayaklı (poly: çok, pous: ayak) kelimesinden türemiştir. Hipokrat (M.Ö. 465-337) nazal poliplerin ateş, su, toprak ve hava arasındaki dengesizlik sonucu olduğunu bildirmiştir (5). 1800'lerin başında bir neoplazm olarak kabul edilen nazal polipler, 1854 yılında Paget tarafından büyük kısmı benign tümörler olarak tanımlanmıştır. 1885 yılında Woakes nazal poliplerin tümör olmadığını, enflamatuvar lezyonlar olduğunu ileri sürmüştür. 1872 yılında Voltani nazal poliplerin astım ile birlikte görülebildiğini, 1922 yılında da Widal ve arkadaşları astım, aspirin intoleransı ve nazal poliplerin birlikte sık görüldüğünü bildirmiştir (5).

Günümüzde halen nazal poliplerin nedeni tam olarak anlaşılamamış, histopatolojik çalışmalar birbirinden çok farklı karakterde polip tipleri olduğunu ortaya koymuştur. Yakın zamanlara kadar tedavide ön planda olan cerrahi yöntemler, tek başına istenilen sonucu verememiştir (3).

Nazal polipozisin etyolojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ancak yapılan yoğun immunohistokimyasal çalışmalar sonucu; poliplerin, eozinofiller başta olmak üzere nötrofiller ve mast hücrelerinden oluşan tipik bir kronik enflamatuvar yapı gösterdiği ortaya çıkmıştır (4).

Kronik enflamatuvar bir hastalığın tedavisinde medikal önlemlerin ön planda tutulması ise tartışmasız kabul edilecek bir gerçektir. Nazal polipozis medikal tedavisinde ilk başvurulacak ilaç grubu, antienflamatuvar ilaçlardır. Öncelikli olarak düşünülmesi gereken ve nazal polipozis tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan tek ilaç grubu steroidlerdir (6). Nazal polipozis tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar;

antihistaminikler, antilökotrienler ve son yıllarda antienflamatuvar etkileri nedeniyle nazal polipozis tedavisinde kullanılmaya başlanan makrolidler ile de oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır (7,8). Nazal polipozisin günümüzde kabul edilen tedavisi medikal önlemler ile cerrahi yöntemlerin, her olguda ayrı ayrı değerlendirmek kaydıyla, kombine edilmesidir.

Burun; her biri ayrı ayrı fonksiyonu olan, koronal planda ikiye ayrılan çift yapıdan oluşur (9). Burun solunum sisteminin başlangıç kısmıdır. Buruna giren hava; uygun neme, sıcaklığa kavuşturulur ve filtre edilerek alt solunum yollarına gönderilir. Burun içindeki mukus tabakası 10-20 dakikada, sinüsler içindeki mukus tabakası 10-15 dakikada bir yenilenmektedir (10). Nazal polipozis üst solunum yolarının ve paranazal sinüslerin içini doldurarak, bazen nazal kaviteden nazafarinkse sarkıp nazofarenksi ve hipofaringeal bölgeye kadar uzanan kitleler oluşturup, soluduğumuz havanın efektif bir biçimde alt solunum yollarına ulaşmasına engel olmaktadır. Tedavi edilmediği veya hasta tarafından uzun süre fark edilmediği durumlarında; soluduğumuz havanın akciğerlere, oradan da dokulara ve hücre düzeyine kadar yeterli ulaşmasına engel olmaktadır. Bu durum uzun süreli olduğunda hücresel düzeyde doku hasarı oluşturmaktadır ve reaktif oksijen metabolitleri meydana gelmektedir. Bu durum en sık olarak lipit yapılarda oluşur. Doymamış yağ asitinin alil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipit radikali meydana gelir ve oksijen ile reaksiyona girer, lipit peroksi radikalini oluşturur. Lipit peroksi radikali diğer lipitlerle reaksiyona girer ve lipit peroksi radikallerini oluşturur. Ortamda bulunan bakır ve demir iyonları lipit peroksidasyonunu hızlandırır. Lipit radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere dönüşebilir. Bunlar arasında en çok bilinen ürün aldehit grubundan malondialdehittir (11). Uzun süreli oksidadif stresin; hücre çekirdeğinde meydana getirdiği hasar sonucu DNA'nın guanozin kalıntısının hidroksillenmesi ile 8OHdG adı verilen DNA hasar ürünü oluşur (12 -14). Bu ürün oluşumu ve üriner atılımı oksidatif DNA hasarını göstermede önemli bir belirteçtir (15).

Bizim çalışmamızda; polikliniğimize burun tıkanıklığı şikayetiyle başvuran, anamnezinde sistemik hastalık olmayan ve sürekli ilaç kullanımı gerektiren bir tanı almamış, yapılan kulak burun boğaz ve baş boyun muayenesinde nazal polipozis tespit edilip, başka bir patolojinin görülmediği, nazal kavite ile sinüzal yapıların durumunun doğal olduğu olgular incelemeye dahil edilmiş, standardizasyonu sağlamak amacıyla, sinüslere yönelik geçirilmiş operasyon veya maksillofasial travma anemnezi olan olgular ise inceleme dışında bırakılmıştır.

Bu çalışmadaki amacımız:

a) Nazal polipozisli hastalarda, kronik hipoksi sonucu hücresel düzeyde ortaya çıkan, DNA hasarı ürünü olan 8OHdG ve hücre duvarı lipit peroksidasyonu ürünü malonildealdehit düzeyini kan ve idrarda saptamak,

b) Elde ettiğimiz sonuçları nazal polipozis hastası olmayan normal popülasyon ile karşılaştırarak iki grup arasında istatistiksel bir fark olup olmadığını tespit etmek.

GENEL BİLGİLER

2.1.Paranazal Sinüslerin Embriyolojisi ve Anatomisi

2.1.1. Paranazal Sinüsler

Paranazal sinüslerin anatomisi vücudun diğer bölgelerinin anatomileri gibi daima aynı olmayıp, kişilere ve yaşa göre değişkenlik gösterir. Burnun her iki tarafında 4 ayrı paranazal sinüs vardır. Bunlar frontal, ön ve arka etmoid, maksiller ve sfenoid sinüslerdir. Bu sistemin görevinin ne olduğu tartışmalıdır. Baş bölgesinin total ağırlığını azaltığı ve mukoza yüzeyinin genişlemesini sağladığı düşünülmektedir (16).

2.1.1.1.Maksiller Sinüsler

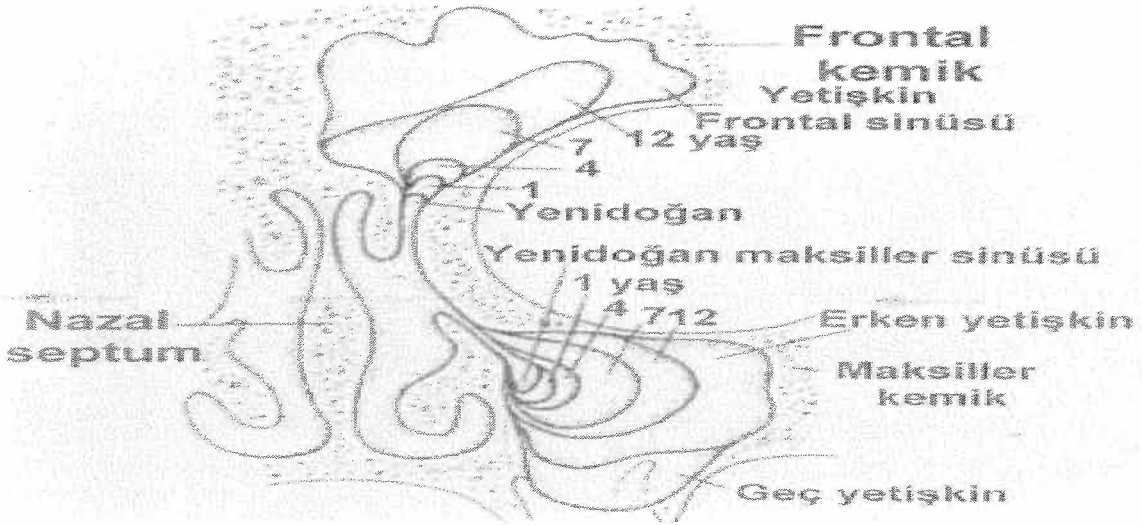
İntrauterin hayatın 17. gününde orta meatusun dışa doğru olan gelişimiyle ortaya çıkar. Doğumda maksiller sinüsün hacmi 6-8 cm^3 dür. Bu sinüslerin içi sıvı ile dolu olduğundan konvansiyonel radyolojik inceleme ile değerlendirilmeleri zordur. Sinüs gelişimi bifaziktir, ilk gelişimi 3. Yaşta, ikinci ve esas gelişimi kalıcı dişlerin çıkışıyla ilişkili olarak 7-18 yaşları arasında tamamlanır. Erişkinlerde sinüs büyüklüğü 34x33x23 mm, hacmi ise 14.75 ml dir. Sinüsün dış kenarı bir yaşında iken medial orbita duvarının altında yer alır. Dört yaşında infraorbital kanalın lateraline geçer, dokuz yaşında maksiller kemiğe ulaşır, inferior uzanımı, dokuz yaşında sert damak seviyesindedir.

Maksiller sinüsün gelişimi kalıcı dişler çıktıktan sonra maksiller alveolusun pnömatizasyonu ile tamamlanır ve maksiller sinüsün tabanı nazal kavite tabanının 4-5 mm kadar altına iner. Ancak % 35 olguda aynı seviyede veya daha yukarıda yerleşimlidir (17).

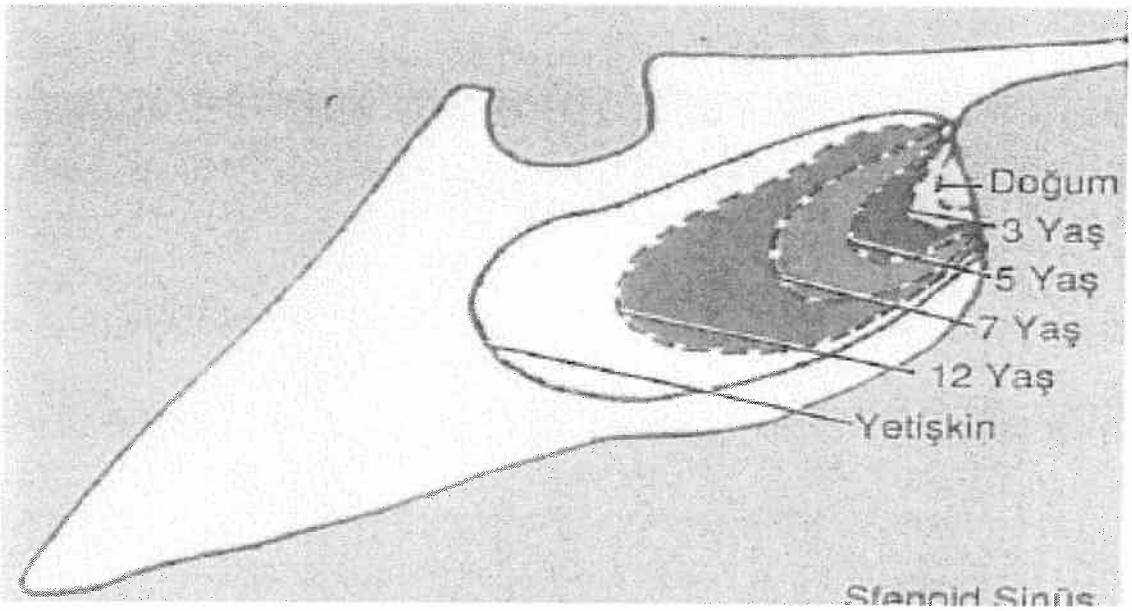
Maksiller sinüs biçim olarak üç duvarlı piramide benzer. Bu piramidin tabanı nazal kavitenin lateral duvarı tarafından oluşturulurken, apeksi ise zigomatik proçese doğru yönlenmiştir. Ön duvarı oldukça incedir. Maksiller sinüs medialde nazal kavite, lateralde ise zigoma ile komşudur. Ön duvarı kanin fossa ile ilişkilidir.

Posterior duvar, sinüsü infratemporal ve pterigomaksiller fossanın içeriğinden ayırır. Maksiller sinüs altta oral kavite ile komşudur. Alt duvar dişlerle ilişkili olup, erişkinlerde 1. molar diş kökü ile her zaman, 2. premolar diş ile bazen bağlantılı olabilir. Maksiller sinüs üstte ise orbita ile komşudur. Maksiller sinüs ostiumu medial duvarın posterior superior parçasında bulunur ve etmoid infündibulum aracılığıyla orta meatusa açılır.

Maksiller sinüs ostiumu infündibulumun posterior parçasına drene olur. Bu doğal ostiuma ilaveten % 10-30 arasında aksesuar ostium olabilir. Çoğu sinir ve kan damarı sinüse ostium ya da nazoantral duvarın membranöz parçası yoluyla girerler. Sinüsün çatısı veya üst duvarı tabana göre iki kat geniştir ve orta kısmında bu kemik duvarın içinde uzanan bir oluktan infraorbital sinir geçer (18).



Resim I: Frontal ve maksiler Sinüslerin Gelişimleri (19)



Resim 2: Sfenoid Sinüs Gelişimi (1)

2.1.1.2. Etmoid Sinüsler

Etmoid hücreler fötal hayatın 3. ya da 4. ayında orta ve üst meatus bölgelerinde lateral nazal duvarın invaginasyonu olarak ortaya çıkarlar. Doğumda etmoid sinüsler mevcuttur ve içleri sıvı ile doludur (20). Etmoid hücrelerin yer aldığı etmoid kemik anatomik olarak 4 parçadan oluşur. Bunlar; perpendiküler plak, horizontal lamina ve iki lateral labirent. Etmoid hücreler, labirent parçasında yer alırlar. Labirentin dış yan yüzü lamina papiraseayı oluşturur, iç yan yüzünde üst nazal konka, orta nazal konka ve unsinat proçes bulunur. Bazen üst konkanın üzerinde konka nazalis suprema diye dördüncü bir konka olabilir (21). Etmoid sinüsün çatısı ön kafa çukurunun tavanını oluşturan frontal kemiğin fovea etmoidale denilen kısmı tarafından meydana getirilir (6).

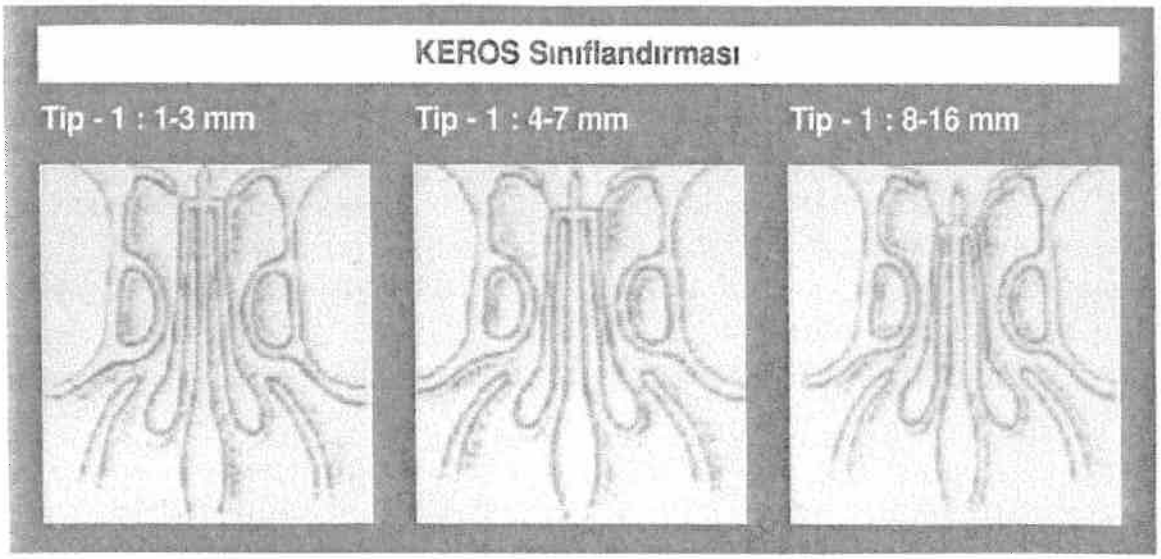
Krista galli, orta hatta ve falks serebriye yapışarak, 2 frontal lobu birbirinden ayırır ve koronal BT'lerde etmoid sinüsler için önemli bir kılavuz noktasıdır. Çünkü sfenoid sinüs görüntüye girmeden önceki pencerede krista galli sonlanmaktadır. Kribriform plate, birçok delikten oluşan ve adeta elek gibi bir yapıya sahiptir. Bu deliklerden geçen olfaktor sinir lifleri orta ve üst konkanın hem lateral hem de medial yüzlerinden aşağıya doğru inerler. Kribriform plate, lateralde etmoid sinüs tabanı ile birleşmek üzere yükselir ve lateral lamellayı oluşturur. Etmoid çatı orbitaya, yani laterale doğru gittikçe kalınlaşmaktadır. Bu nedenle etmoid çatının laterali, medialine göre yaklaşık 10 kat daha kalındır (22).

Duramater, kafa kaidesine gevşek olarak bağlanmıştır, ancak olfaktor fossada, özellikle anterior etmoidal arter ve dalları etrafında dura hem incedir, hem de kemiğe sıkı bir şekilde yapışmıştır.

Her türlü endonazal cerrahide anterior etmoidal arter ve çevresindeki yapılar en az direnç gösteren yapılardır.

Etmoid çatı ile kribriform plate arasındaki ilişki 3 şekilde olabilir.

(Keros sınıflandırması) (Resim 3)



Resim 3: Etmoid çatı ve kribriform plate arasındaki ilişki

Tip 1 : % 12 oranında görlülür. Kribriform plate ve etmoid çatı eşit seviyededir.

Tip 2 : Etmoid çatı , kribriform plate üzerindedir ve % 70 oranında görülür.

Tip 3 : % 18 oranında görülen en riskli şekildir. Krista galli etmoid çatının altındadır (23).

Etmoid hücrelerin medial sınırını orta konkanın üst yapışma yeri oluşturur. Lateral sınır ise lakrimal kemik ve lamina papirasea tarafından oluşturulur (26).

Etmoid hücreler bu çizilen sınırların dışında da gelişmiş olabilirler. Bazı hava hücreleri etmoid kemik tarafından tamamı ile örtülmez, bunlara ekstramural hücreler denir. Lamina papirasea arka etmoidal hücreleri örter ki buna intramural hücreler denir (9).

Genel olarak etmoid sinüsler ön, orta ve arka grup olarak üçe ayrılır. Ancak genel olarak bir çok otör tarafından ön ve orta grubun ikisine birden ön etmoid hücreler adı verilir. Ön hücreler sayıca çok, ancak hacim olarak daha küçüktürler. Ön ve orta grup genellikle 2-8 adet, arka grup ise 1-8 adet hücre içerir. Ortalama sayıları her bir tarafta 3 ile 15 arasında değişmektedir. Ön etmoid hücreler daha çok etmoid infundibuluma, orta etmoid hücreler bulla etmoidalisin üzerine, arka etmoid hücreler ise üst meatusa direne olurlar.

Ön etmoid hücreler 3 hücre grubu içerirler; frontal hücre, infündibuler hücre ve bullar hücre. En öndeki intramural etmoid hücre, frontal sinüse anterosuperior uzanan frontal reses hücresidir. Frontal sinüs bu hücreden çıkar. Bunlar lakrimal kemik ve maksiller kemiğin frontal proçesini pnömatize ederler. Arka etmoid hücre arka etmoid

ve orta konkanın posteriorunu kapsar. Sfenoid sinüs bazen etmoidal hücre tarafından çevrilebilir ve buna 'onodi' hücresi denir.

Ön ve arka grubu ayıran çizgi antero-superior yönde etmoidal blok boyunca uzanan ve aynı zamanda orta konkanın yapışma yerine destek görevi gören "bazal lamella' ya da 'ground lamella' dır. Ön hücreler bu lamelin önünde ve aşağısında, arka hücreler ise bu lamelin arkasında ve yukarısında yer alır.

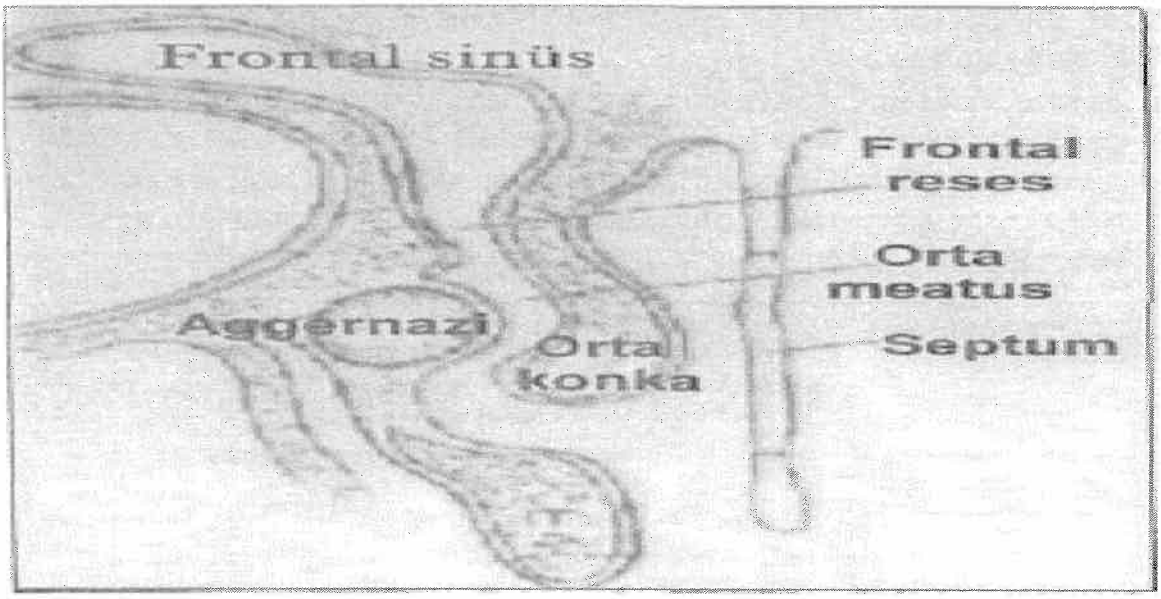
Doğumda 3 ya da 4 etmoidal hücre vardır. Yenidoğandan itibaren etmoid hücreler yaş ile büyümelerine karşın, unsinat, infundibulum, hiatus semilunaris ve bulla etmoidalis gibi yapılar ise doğumda gelişmiş olduklarından ostiomeatal kompleks yapısında sonradan fazla değişiklik olmamaktadır (23). 12 yaşına gelindiğinde ön grup etmoidler ve arka grup etmoidler ortalama 20x22x10 mm'lik yetişkin boyutlarına gelmiş olurlar. Ortalama volüm 14-15 ml'dir (6).

2.1.1.3. Frontal Sinüsler

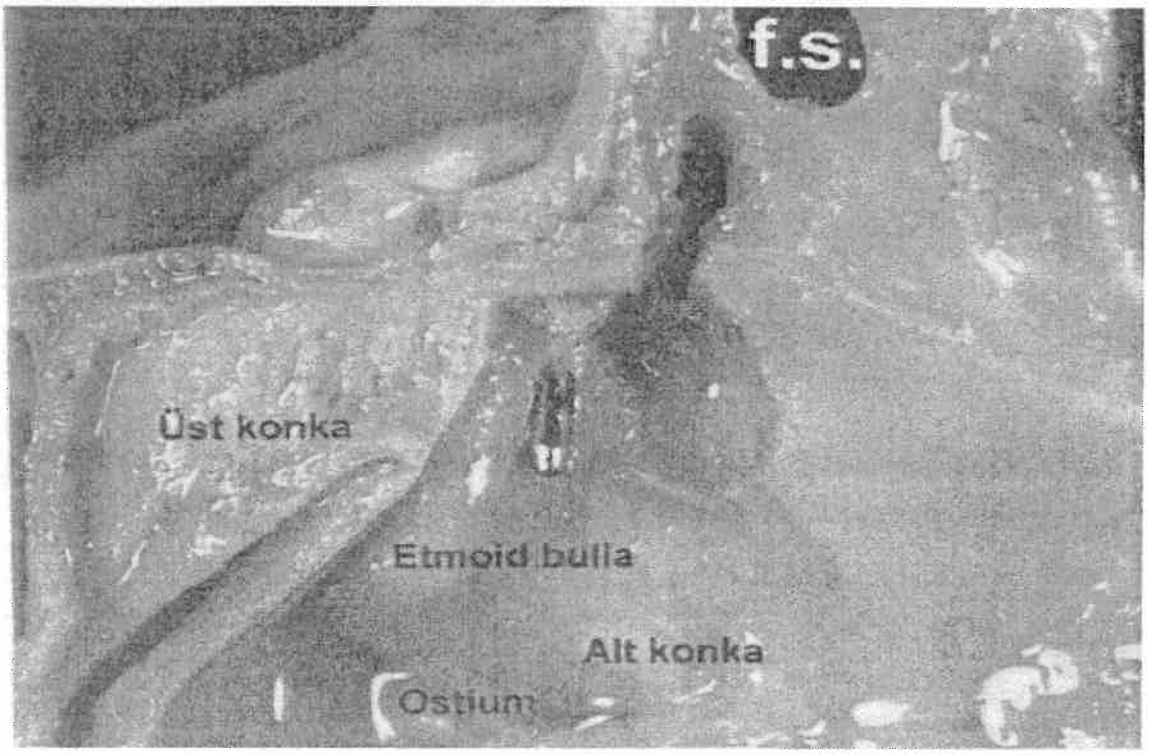
Frontal sinüslerin oluşumu fetal hayatın 3-4. ayında başlar, havalanması yaklaşık iki yaş civarında saptanır, son şeklini pubertenin geç dönemlerinde kazanır. Bir etmoid hücrenin ekstramural genişlemesinden veya frontal reses bölgesinde oluşacak invaginasyon ile şekillenir. Tek veya çift taraflı aplazi görülebilir (%3-15).

Asimetrik gelişim sık rastlanan bir özelliktir. Genellikle bir septum ile ikiye ayrılır. Sağ ve sol taraf arasında anatomik bir ilişki yoktur, her birinin drenajı ayrıdır. Frontal sinüsün drenaj sisteminin şekli embriyolojik gelişimine bağlıdır (24,25). Erişkin frontal sinüsün ortalama boyutları; 28 mm yükseklik, 24 mm genişlik ve 20 mm derinliktedir. Frontal sinüsün burun içine açılış yeri % 60-80 oranında frontal reses veya daha ender olarak ön etmoid hücrelerdir (18). Frontal reses, ayrı bir kemik yapı olmayıp ön etmoid hücreler arasında yer alan ve frontal sinüse ostium ile bağlanan bir boşluktur (Resim 4, 5). Frontal resesin medial sınırının orta konkanın ön lateral yüzü, lateral sınırını lamina papirasea'nın anterior superior kısmı ve ön sınırını agger nazi hücresi oluşturur. Agger nazi hücresinin üzerinde frontal sinüs içine doğru uzanan infraorbital etmoid hücreler olabilir.

Frontal sinüs ostiumu genellikle frontal resesin anterosuperior uzantısında bulunur ve frontal resesin burun içine açılımı da unsinat prosesin pozisyonuna göre orta meaya veya direkt olarak etmoid infündibuluma olmaktadır (23).



Resim 4: Frontal reses, etmoid hücreler arasında yer alan ve frontal sinüse ostium ile bağlanan bir boşluktur (23).



Resim 5: Frontal resesin burun içine açılış yeri (23).

2.1.1.4. Sfenoid Sinüs

İtrauterin 4. ayda nazal kapsülün arka kısmında sfenoid kemik içine doğru girinti oluşmasıyla başlar (26). Doğumda sfenoid kemik havalanması olmayıp 3 yaşından itibaren büyümeye başlar ve erişkin boyutlara adolesan dönemde ulaşır. Ortalama sfenoid sinüs boyutları; 20 mm yükseklik, 23 mm derinlik, 17 mm genişliğindedir. Hacmi 0,1-30 ml arasındadır (9).

Sinüs genişledikçe genişleme miktarı ile paralel olarak karotid arter ve optik sinir lateral duvar üzerinde kabarıklık meydana getirir. Optik sinir sinüs üst duvarı lateralinde arkaya ve mediale doğru seyreder. Bunun altında a.karotis'in kabarıklığı görülür. A.karotis üzerinde % 22 oramında defekt bulunduğu bildirilmiştir. Defektler birkaç milimetreden a.karotis üzerinde hiç kemik bulunmamasına kadar farklı boyutlarda olabilir. Sfenoid sinüs sfenoetmoid resese drene olur. Ostium yaklaşık olarak 2-3 mm çapında olup, sinüs tabamından 10-15 mm yukarıda, nazal septumun 4-5 mm lateralinde yerleşir. Sfenoid sinüsün ostiumunun yeri tabandan 10-15 mm yukarıda olduğu için sinüs içi drenaj, mukosilier aktivite ile olmaktadır. Orta konka arka ucu pnömatize olursa sfenoid ostiumun görülmesini engelleyebilir. Ostium burun tabamından 30 derece yukarıda aranmalıdır. Üç tip sfenoid sinüs havalanması görülmektedir. Konkal tipte havalanan kısım çok az ve sella tursika önünde olup aralarında kalın kemik mevcuttur. Presellar tipte sellanın sinüs içinde hiçbir kabarıklığı yoktur. Postsellar tipte ise beyin sapı ile sinüs arasındaki kemik oldukça incedir. Konkal tip havalanma % 5, presellar tip havalanma % 23, postsellar tip havalanma ise % 67 oranında görüldüğü bildirilmiştir (1).

2.2. Burun Histolojisi

Nazal kavite histolojik olarak; vestibül, atrium, olfaktör bölge ve respiratör bölge olmak üzere dört farklı bölgede değerlendirilir. Vestibül hariç bütün burun boşluğu ve paranazal sinüsler, üstü mukus ile kaplı mukoza ile örtülüdür. Mukoza tabakası fiziksel ve immünolojik yönden koruyucu bir engel oluşturduğu gibi, giren havanın ısıtılmasında da büyük rol oynar. Mukozayı oluşturan en önemli tabaka psödostratifiye kolumnar siliyalı epiteldir.

Vestibül: Nazal kavitenin ilk 1-2 cm'lik bölümünü oluşturur. Keratinize çok katlı yassı epitelle örtülüdür. Kıl folikülleri, ter ve yağ bezleri içerir.

Atrium: Vestibül ile orta konka anterior kenarı arasında kalan bölgedir. Vestibülün çok katlı yassı epiteli burada transizyonel epitele dönüşür.

Olfaktör Bölge: Her bir nazal kavitenin üst arka kısmında süperior konkanın üst bölümü ile septum tavanına yerleşmiş, 1 cm'lik bir bölgede olfaktör epitel bulunur. Siliasız psödostratifiye kolumnar epiteli, bipolar olfaktör sinir hücrelerini ve destek hücrelerini içerir. Olfaktör epitel lamina propria üzerine yerleşmiştir, submukozası bulunmaz. Solunan havanın yaklaşık %15'i buradan geçer (21).

Respiratör Bölge: Olfaktör bölge ile atrium arasında uzanır. 100 ile 200 cm^2 arasında bir yüzey kaplar. Respiratör mukoza psödostratifiye silialı kolumnar epitel ile döşelidir. Dört tip hücre bulunur: silialı kübik hücreler, siliasız kübik hücreler, goblet hücreleri ve bazal hücrelerdir. Epitel içindeki goblet hücreleri ve submukozal serömüköz bezler, epiteli örten mukus tabakasını yaparlar. Nazal mukus tabakası 10-15 mikrometre kalınlığındadır ve silialar tarafından 6 mm/dakika hızla devamlı hareket halindedir.

2.3. Burun Fizyolojisi

Burun her biri fonksiyonel birim olarak etki gösteren, koronal düzlemde ikiye ayrılan bir çift yapı olarak kabul edilebilir (9). Burun solunum sisteminin başlangıcı olduğu gibi, koku duyusunun perifer organıdır. Solunum normalde burun yolu ile olur. Buruna giren hava nemlendirilerek, ısıtılarak ve filtre edilerek alt solunum yollarına iletilir. Koku duyusunun perifer organı nazal kavitenin üst kısmında yer alan olfaktör bölgedir. Bu bölgede gelişen bir patoloji, burun hava akımını aksatmadan koku duyusunu azaltabilir (19). Burnun fonksiyonlan şu şekilde sıralanabilir :

1-Hava yolu sağlamak

2-Koku almayı sağlamak

3-Mukosilier fonksiyon

4-Solunum havasının nemlendirilmesi ve ısıtılması

5-Konuşma fonksiyonuna yardımcı olmak (23).

Burun içinden geçen havanın basıncı 10-15 mm-su, akım hızı da 0-140 ml/dakika civarındadır, inspirasyon sırasında burun içi basıncı düştüğü için paranazal sinüsler içindeki hava buruna doğru yönelir. Ekspiriumda ise bunun tersi olur. Burun total hava yolu rezistansının yaklaşık yarısından sorumludur. Bu rezistansta vestibulüm, nazal valv ve nazal kavite içi yapılar rol oynar. Burnun en dar yeri nazal valv bölgesidir.

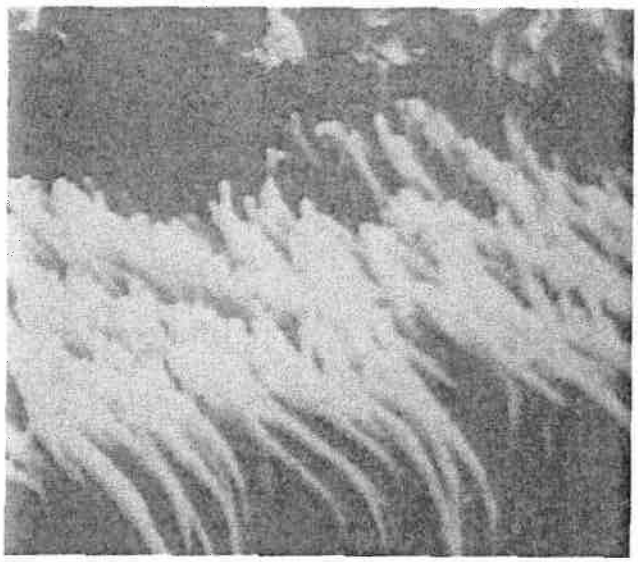
Nazal valv üst lateral kartilajın kaudal ucu ile septum arasındaki açıdır. Hava akımı ve nazal rezistans mukozal değişikliklerden etkilenir.

Bu değişikliler özellikle burnun psödoerektil dokusunun venlerince yapılan vasküler hareketlerle başarılır. Nazal kavitenin her iki tarafı konjesyon ve dekonjesyon evreleriyle karekterize nazal siklüs gösterirler. Bu siklüs popülasyonun %80'inde mevcuttur. Bir tarafta konjesyon mevcut iken diğer tarafta dekonjesyon gözlenir. Bir süre sonra ise tersi olur. Dekonjesyon olan taraf hava yolu görevini daha fazla üstlenir. Nazal siklüsta konjesyon ve dekonjesyon evreleri 30 dakika ile 3 saat arasında değişir.

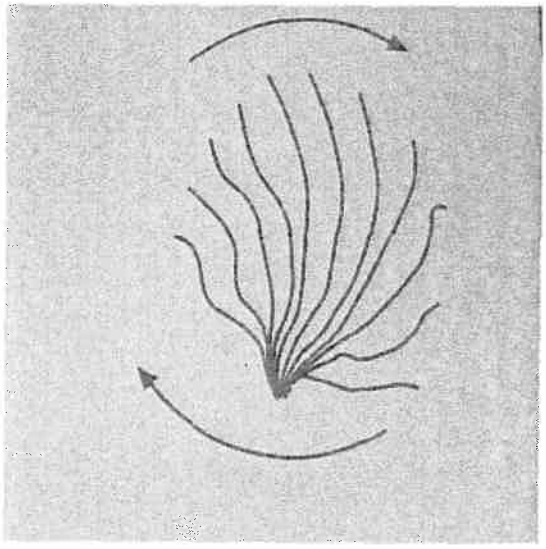
Burnun önemli görevlerinden biri de koku almayı sağlamaktır. Nazal kavite mukozasının 1/3 kısmı bu fonksiyon ile görevlidir. Olfaktör mukoza denilen bu kısımda, olfaktör hücreler, mikrovillus hücreler, destek hücreleri ve bazal hücre olmak üzere dört tür hücre bulunur. Bunlardan olfaktör hücreler koku duyusunu almakla görevlidirler. Bu hücrelerin aksonları nervus olfaktoriusu oluşturarak koku duyusunun koku merkezlerine taşınmasını sağlarlar (23).

2.3.1. Mukosilier Transport Sistemi

Respiratuar nazal kavite mukozası ve paranazal sinüsleri örten mukozayı yalancı çok katlı silialı silendirik hücreler oluşturur. Respiratuar silia, mukus, hapsolmuş inhale partikül, bakterilerin transpotunda aşırı derecede etkindir. Silialar, senkronize (transvers) ve metakronize (longitudinal) olmak üzere iki fazda aktif olarak hareket eden oluşumlardır. Silia hareketi birbirini izleyen uyumlu dalgalar halinde yayılır (24,27). (Resim 6,7)



Resim 6



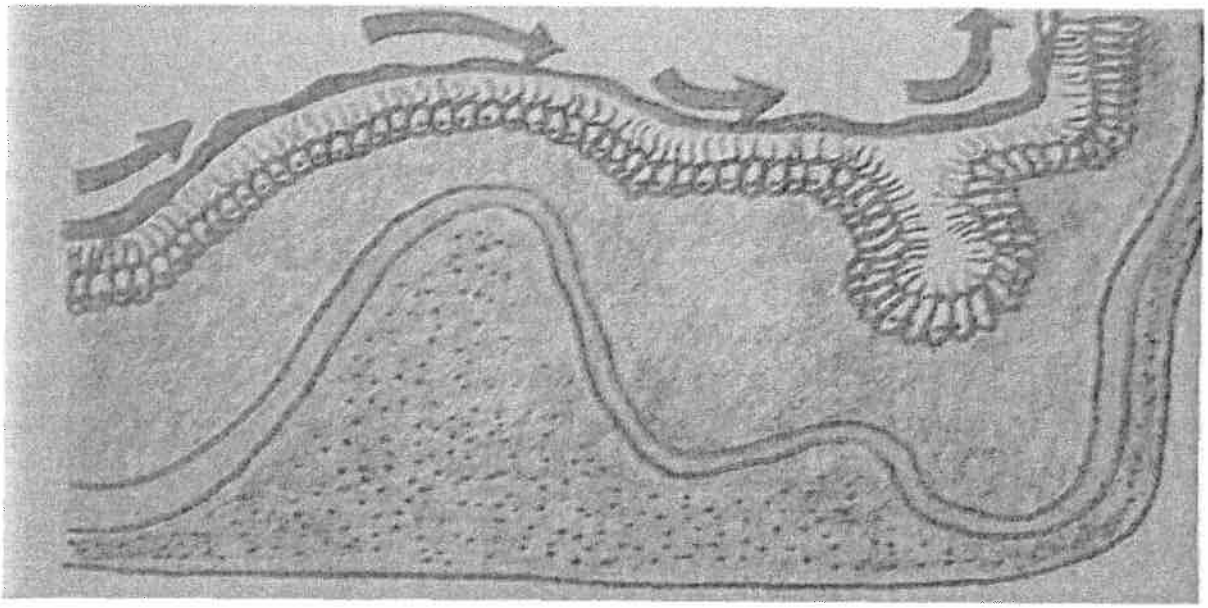
Resim 7

Resim 6,7: Metakronize silier aktivite, elektron mikroskobu (Resim 6) ve şematik olarak (Resim 7) gösterilmesi

Respiratuar epitel üzerinde bulunan mukus tabakası, yabancı cisim ve mikroorganizmaların tutulup etkisiz hale getirildiği ilk bariyeri oluşturur. Silialar yalnızca sıvı ortam içerisinde canlılık gösterirler. Bu nedenle solunum yolundaki yüzeyel sıvı tabakası çok önem taşır ve mukosilier transport sisteminin vazgeçilmez bir parçasıdır. Mukus, iki tabakadan oluşan heterojen bir sıvıdır. Dışta hava ile temas eden ve epitel içindeki goblet hücrelerinden salgılandığı kabul edilen jel tabakası yer alır. Jel tabakası koyu, yapışkan ve hareket eden bir tabakadır. Bu tabakanın altında submukozal bezler tarafından salgılanan ince, akıcı ve su kıvamındaki sol tabakası yer alır. Silier hareketin aktif olması mukusun genellikle yukarıda yerleşmiş ostiuma doğru hareketini mümkün kılar. Mukus çıkıntıların, girintilerin küçük mukozal defektlerin ve lezyonların üzerinden veya çevresinden doğal ostiuma doğru taşınır.

Burun içindeki mukus örtüsü her 10-20 dakikada, sinüsler içindeki mukus örtüsü ise her 10-15 dakikada bir yenilenmektedir (26). Sekresyonun taşınma yolu gelişigüzel ya da rastlantısal değildir. Her sinüs için olasılıkla genetik olarak düzenlenmiş bir boşalma yolu vardır. Maksiller sinüste, sekresyon transportu sinüs tabanından başlar (26).

Mukus sinüs medial duvarı boyunca taşınarak doğal ostiuma doğru yönlendirilir ve etmoid infündibuluma drene olur (Resim 6). Daha sonra alt konkanın medial duvarı üzerinden nazofarinkse ulaşır (26). Frontal sinüsteki mukus transportu ise biraz farklılık gösterir. Aktif olarak içeriye mukus transportu olan tek sinüstür. Mukus medial duvar boyunca yukarıya, üst duvarda laterale yönlenir. Daha sonra da lateral ön ve arka duvarlar üzerinden ostiuma doğru iner ve resesus frontalis aracılığı ile etmoid infundibuluma acılır (Resim 7). Frontal sinüsten kaynaklanan sekresyonlar, maksiller sinüsten drene olan sekresyonlar ile birleşir ve nazofarinkse taşınırlar. Frontal reses aynı zamanda lateral sinüs, agger nazi, konka bülloza, ve öndeki etmoid hücrelerin sekresyonlarını da toplamaktadır. Ön etmoid hücrelerin ostiumları tabanda ise, sekresyon doğrudan ostiuma doğrudur. Ostium tavana yakınsa akım spiral yaparak yönelir. Bütün ön etmoid hücreler bazal lamelin önünde alta yakın açılırlar. Arka etmoid hücreler ise bazal lamelin arkasında ve üstünde sfenoetmoidal resese boşalmaktadır.



Resim 8 (28) : Mukus girinti ve çıkıntıların üzerinden aktif olarak taşınır.

Mukus burun içinden iki yolla taşınır. Birinci yol, maksiller ve ön etmoid hücrelerden gelen sekresyonların taşındığı yoldur. Bu sinüslerden gelen mukus, prosesus unsinatus boyunca alt konka üst yüzüne gelir. Buradan tuba östaki orifisinin ön ve altından aşağı doğru geçer ve nazofarinkse dökülür. Aktif transport, nazofarinksteki silialı skuamöz epitelin sınırına kadar devam eder. Bu noktadan sonra sekresyonlar, yerçekimi etkisiyle ve yutkunma mekanizmasına yardımcı olurlar (5). İkinci yol, arka etmoid hücreler ve sfenoid sinüsten gelen sekresyonların taşındığı yoldur. Bu iki sinüsten gelen sekresyonlar resesus sfenoetmoidaliste birleşir ve daha sonra tuba östaki orifisinin arka üst duvarı üstünden transport edilerek nazofarinkse drene olur (5).

Sinüslerin ventilasyonu ve drenajı, normal fonksyonlarını sürdürebilmeleri için gereklidir. Maksiller ve frontal sinüslerin ventilasyonu ve drenajı, serbest orta meatusa erişmeden önce çok dar ve komplike yarıklardan oluşan anahtar sahaya bağlıdır. Zaten var olan bu alanları tıkayan, maksiller ya da frontal sinüs ostiumunda parsiyel obstrüksyon oluşturan enfeksiyon, allerji, travma, tümör ve anatomik varyasyonlar; yalnızca burun tıkanıklığı, baş ağrısı veya postnazal akıntı gibi problemlere neden olmakla kalmaz aynı zamanda rekürren akut veya kronik rinosinüzite neden olurlar (5).

Bu anahtar alanlarda oluşan mukozal temas noktaları poliplerin orijin bölgesidir (29). Tablo I'de mukosilier transportu bozan faktörler sıralanmıştır.

Tablo 1: Mukosilier transportu bozan faktörler

Çevresel	Kuruma, sigara dumanı, sülfürdioksit, sıcaklık
Fizyolojik	Hipoksi, hiperkarbi, hipo-hipertonik solüsyonlar, pH, kistik fibrozis, primer silier diskinezi, dehidratasyon
Farmakolojik	Flunizolid, fenilefrin, epinefrin, lidokain, atropin, antihistaminikler, bakteriyel-viral enfeksiyonlar, allerjik rinit, bronşiyal astma
Mekanik	Anotomik tıkanıklar, travma, yabancı cisimler, polipler

2.3.2. Ostiomeatal Kompleksin Önemi

Enflamatuvar sinüs hastalığının gelişiminde anterior etmoidal hücreler ve orta meatal alan önemli role sahiptir. Olguların çoğunda anterior etmoidal alan ve orta meatal bölgeden yayılan enfeksiyonun maksiller ve frontal sinüsleri sekonder olarak etkilediği Messerklinger tarafından gösterilmiştir. Bu olgularda etmoidal hastalık eradike edildiğinde ve mukosilier klirens ve ventilasyon normale döndüğü zaman, frontal ve maksiller sinüslerdeki ciddi mukozal hastalıklar genellikle gerilemektedir. Endoskopik sinüs cerrahisi konsepti; Hilding, Proctor ve Messerklinger tarafından sinüs mukozasının korunması ve drenajın öneminin saptanması üzerine, paranazal sinüslerdeki hava akımı ve mukosilier klirens üzerindeki çalışmalarıyla geliştirilmiştir. Kronik stimulasyon ile respiratuar epitelyum metaplazisi sıktır. Bu sıklıkla son derece viskoz mukus yapımının artışı ile birlikte goblet hücrelerinin çoğalmasıyla sonuçlanır. Kronik sinüzitli olgularda aynı zamanda çeşitli evrelerde skuamöz hücre metaplazisi bulunmuştur. Bu değişim mukus transportunu engellemektedir (5,22,30). 1985'de Kennedy, 1986'da Stammberger ve 1987 'de Zinreich müşterek olarak şunları ileri sürmüşlerdir;

a.Paranazal sinüs enfeksiyonları genellikle burundaki orta meatustan başlar ve frontal reses yoluyla yayılır. Anterior etmoid ve infundibulumdan, frontal sinüs ve maksiller antruma yayılmaktadır. Anatomik varyasyonların orta meatusta stenoz ve obstrüksiyon oluşturmaları sebebiyle enfeksiyona zemin hazırlamaktadır.

b.Endoskopik cerrahi ile hastalığın başlıca sebebi sayılan ostiomeatal kompleks obstrüksiyonun bertaraf edilmesi ve daha büyük sinüslerdeki sekonder enfeksiyonun gerilemesi amaçlanmaktadır. Stammberger 1990'da hastalıklı etmoid kompartmanlara

yapılan genellikle çok sınırlı operasyonla stenotik yarıkların genişletilmesi sonucu frontal ve maksiller sinüslerdeki hastalığın düzeldiğini bildirmiştir.

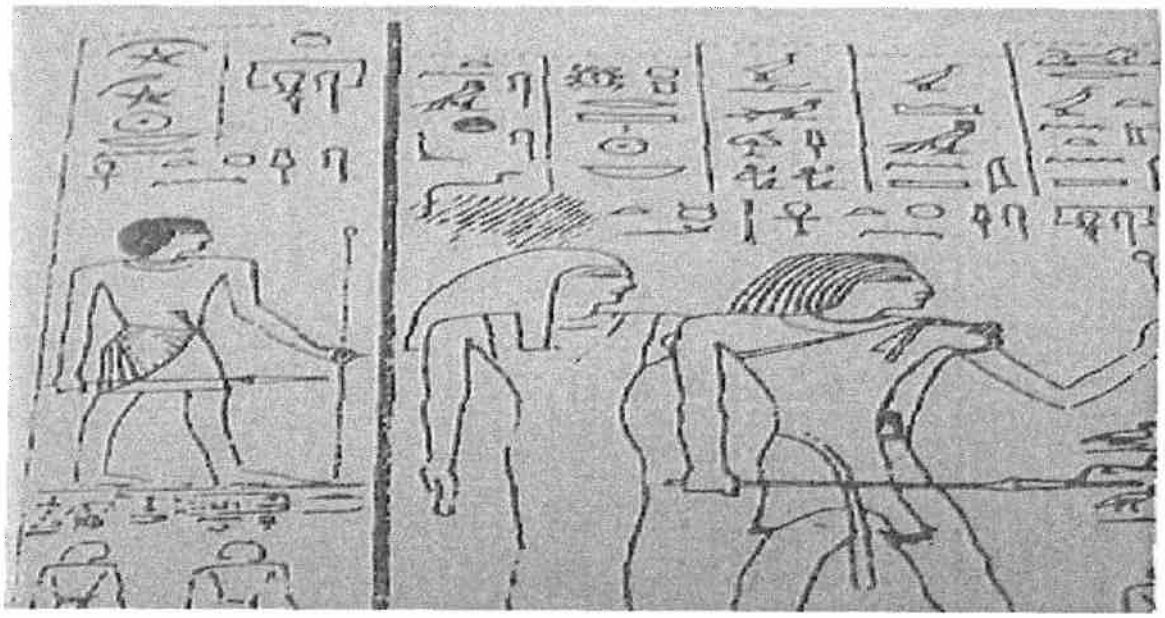
c.Bu hastalar için preoperatif teşhiste, lateral nazal duvar endoskopisi ile koronal BT birlikte kullanılmalıdır (30).

1967 yılında Messerklinger frontal sinüs drenajı ile ilgili çalışmasında, enfeksiyonun başlangıcında potansiyel olarak mukosilier aktivitenin frontal resesten sinüs kavitesine doğru olduğunu teşhis etti. Keza 1978'de aynı otör orta meatustan maksiller antrum içine doğru benzer bir retrograd akım olduğunu göstermiştir. Bu temel araştıma üzerine Messerklinger sinüs enfeksiyonları tedavisinde endoskopik cerrahiyi tasarladı. Onun metodu 1985'de Kennedy tarafından fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahi (FESS) olarak tarif edildi (30).

Rinologlar tarafından şimdi, anterior etmoid hücrelerdeki sinüs enfeksiyonuna önem verilmekte olup sinüs hastalıklarının çoğunun rinojenik olduğu ve ostiometal kompleksten sekonder olarak yayılım gösterdiği kabul edilmektedir. Nazal mukozadaki minör patolojik değişiklikler sonucu ostiomeatal kompleks yoluyla komşu dokulardaki mukosilier klirens ve paranazal sinüslerin havalanması zarar görmektedir. FESS cerrahisinin prensip olarak temeli, sinüs mukozasının normale döndürülerek yeterli drenajın sağlanabilmesidir. FESS, sinüs hastalıklarının patogenezinde ostiomeatal kompleksin anahtar bölge olduğu inanışına dayanmaktadır. Ostiomeatal kompleks etrafında mukozadaki minör patolojik değişiklikler maksiller, etmoid ve frontal sinüslerin mukosilier klirens veya ventilasyonuna engel olmaktadır (28).

2.4. Nazal Polipozis Hakkında Genel Bilgiler, Tarihçe ve Tanım

Nazal polipler, nazal kavite ve paranazal sinüslerin uzun süren inflamatuvar prosese mukozal bir cevabıdır. Ödem, fibröz doku, vasküler yapılar, enflamatuvar hücreler ve glandlardan oluşan mukoza keseleri olarak tanımlanabilir. Kulak burun boğaz hastalıkları polikliniklerinde sık rastlanan hastalıklardan biri olan nazal poliplerin tarihi 4000 yıl öncesine eski Mısır tarihine kadar dayanır (28).



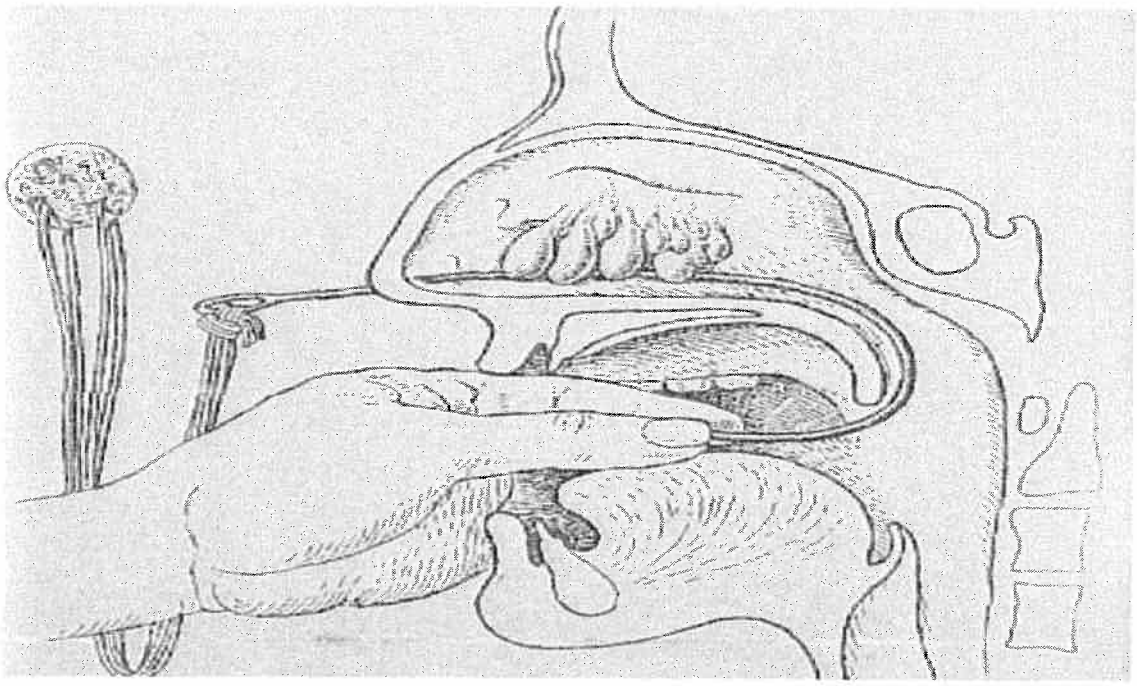
Resim 9 (28) : Mısır hiyeroglifleri

Milattan önce (M.Ö) 1000'li yıllarda eski Hint yazmalarında poliplerden bahsedilmektedir (Resim 9). Vancil tarafından bildirildiğine göre eski Yunan'da polipektomi yapılabilmesi için bir küret kullanılmıştır. Hipokrat (M.Ö. 465-337), nazal poliplerin ateş, su, toprak ve hava arasındaki dengesizlik sonucu oluştuğunu bildirmiştir. Hipokrat aynı zamanda nazal polipektomi için teknikler tanımlamış ve uygulamıştır (31).

. Nazal poliplerin tedavisinde en büyük katkıyı İbn-i Sina yapmıştır. Bugün polipektomide kullanılanlara çok benzeyen aletler kullanmış, hastaların tedavisinde ateşle dağlama (koterizasyon), kimyasal maddelerin ve kokuların uygulanması gibi çeşitli tedavi yöntemleri geliştirmiştir (32).

Gabriel Fallopius (1523-1562) nazal poliplerin anatomisini incelemiş, polipektomide kullanılan İbn-i Sina'nın eserlerine benzer aletler geliştirmiştir.

Poliplerin histolojik tanımlanması ilk kez Billroth tarafından yapılmıştır. Ancak Billroth, polipleri neoplastik olarak kabul etmiştir. 1882 yılında ise Zuckerkandl poliplerin enflamatuvar yapıda olduğunu açıklamıştır (1,26). 1922 yılında Widal ve arkadaşları asthma; aspirin intoleransı ve nazal poliplerin birlikte sık görüldüğünü bildirmiştir.



Resim 10 (33) : Nazal polipektomi için Hipokrat'ın kullandığı teknik

2.4.1. Epidemiyoloji

Nazal poliplerin genel popülasyonda görülme sıklığı tam olarak bilinmemesine rağmen otolaringoloji pratiğinde en sık rastlanan kitlelerdir. Nazal poliplerin görülme sıklığı yaşla beraber artar. En fazla 50 yaş ve üstünde görülür. Çocuklarda erişkinlere göre görülme sıklığı çok daha azdır. Yaklasik % 0,1 civarında tespit edilmiş olup bunun %20'sini kistik fibrozis oluşturmaktadır (1). Nazal polipler nadiren tek başına görülür, genellikle diğer hastalıklara eşlik eder (22) (Tablo 2).

Aspirin intoleransı bulunan hastalann % 36'sında, astımlı hastalann % 7'sinde nazal polipozis görülmüştür (1). Allerjik rinitli hastalarda polipozis görülme sıklığı düşüktür (%1,5). Nazal polipler istatiksel olarak nonalerjik astımlı hastalarda, alerjik astımlı hastalara oranla daha fazla görülmektedir (% 13'e % 5). Sadece polipektomi yapılan hastalarda da % 40 oranında rekürrens gözlenmiştir (1).

Settipane ve arkadaşlarının 211 hastada yaptıkları bir araştırmada nazal polipli hastaların özellikleri araştırılmıştır (34). Hosemann ve arkadaşlarının çalışmasının aksine polipler, kadın ve erkeklerde eşit olarak görülmüş ve polip sıklığı astımlı hastalarda daha sık izlenmiştir (35,36). Slavin ve arkadaşları 15'i steroid kullanan 33 astımlı ve sinüzitli hastayı incelemiş, bunların 30 tanesinde (%90) nazal polip bulmuş ve 17 tanesinde (%52) aspirin intoleransı tespit etmişlerdir (30). Nazal polip, aspirin

intoleransı ve astım triadı ilk kez 1922 yılında Widal, Abrami ve Lermoyez tarafından tanımlanmış ve sonradan "Samter Triadı" olarak anılmaya başlanmıştır.(37)

Tablo 2 (38) : Çeşitli hastalıklarda nazal poliplerin görülme sıklığı

Tanı	**Sıklık %**
Aspirin intoleransı	36
Erişkin asthması	7
İntrinsik asthma	13
Atopik asthma	5
Kronik rinosinüzit	2
Allerjik olmayan rinit	5
Allerjik rinit	1,5
Çocukluk astımı / riniti	0,1
Kistik Fibrozis	20
Churg - Strauss Sendromu	50
Allerjik fungal sinüzit	85
Kartagener Sendromu	?
Young Sendromu	?

Nazal polipozisle giden Young Sendromu, Kistik Fibrozis ve Silier Diskinezi'ler genetik geçişli olduğu için ailevi eğilim görülmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan bir araştırmada bu hastalıklar olmadan da nazal polipozisi olan hastalann %14'ünde aile öyküsü olduğu tespit edilmiştir (39).

Paranazal sinüsler içindeki polip oluşum sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak allerjik fungal sinüzit, maksiller sinüste en sık nazal polibe neden olan hastalıktır (1). Kistik fibrozisli hastalarda da nazal polip sıklığı yüksektir. 16 yaş ve altında nazal polipli hastalar mutlaka kistik fibrozis açısından araştırılmalıdır. Churg-Stauss Sendromu, allerjik vaskülitle seyreden ve %50 oranında nazal polipozis görülen bir hastalıktır.

Nazal polipler farklı klinik tablolarla birlikte, farklı histopatolojik bulgularla ortaya çıkar. Her bir klinik tabloda farklı tedaviler uygulanması gerektiği için klinik sınıflandırılmasında güçlük çekilmiştir. Nazal poliplerin sınıflandırılması, tedavi standardizasyonu, değişik tanıları göz önüne alma ve verileri karşılaştırma açısından kolaylık sağlayacaktır. En yaygın kullanılan nazal polipozis sınıflaması Tablo 3'de gösterilmiştir (1).

Tablo 3 (1) : Nazal poliplerin sınıflaması

I. Tek taraflı

A. Baskın hücre: Eozinofiller

B. Baskın hücre: Lenfositler, nötrofiller

II. Bilateral

A. Baskın hücre: Eozinofiller

1. İki veya daha fazla polip nedeni hastalık (aspirin İntoleransı)
2. Allerjik rinit
3. Allerjik fungal sinüzit
4. Churg-Strauss Sendromu

B. Baskın hücre: Lenfositler, nötrofiller

1.Kistik fibrozis

2.Kartagener sendromu S.Young's sendromu

III.Diğer

A. Rekürrens

B.Anatomik orijin

C. Kemik erozyonu

D.Immunolojik anormallikler

Sınıflandırma, nazal polipozisin birlikte olduğu hastalıklar ve polibin histopatolojisi dikkate alınmıştır.

2.4.2. Etyopatogenez

Nazal poliplerin etyolojisi multifaktöryeldir. Polip oluşumuna birden fazla sebebin katkıda bulunduğu kabul edilmektedir. Nazal polip bir hastalık değil bir çok nedenle ortaya çıkabilen bir bulgudur. Nazal polip oluşumundaki etyolojik faktörler Tablo 4'de sıralanmıştır (1).

Tablo 4 (1) : Nazal polip oluşumundaki etyolojik faktörler

I-Genetik faktörler

II-Mukozal reaksiyonlar

A. Allerjik inflamasyon

B. Enfeksiyon

C. Allerjik olmayan inflamasyon

III-Tetikleyici hücreler

A.Mast hücresi

B.Eozinofil

C.Lenfosit -Makrofaj

IV- Enflamatuvar mediatörler

A.Mukus glandları

B.Konnektif doku değişiklikleri

V-Anatomik anormallikler

VI-Nörovasküler değişiklikler

Nazal kavitedeki normal mukozal bölgenin polibe dönüşüm sürecinde öncelikle çeşitli sebeplere bağlı olarak gelişen enflamatuvar ödem ve hücre infiltrasyonu ile doku içi basıncın artması, epitelyal hasara, nekroza ve rüptüre yol açarak lamina propriada prolapsusa neden olur. Prolabe olan kısım epitelize olur ve glandüler formasyon gösterir. Daha sonra gelişen polibin stroması ve epitelinde goblet hücresi değişiklikleri, ödem gibi karekteristik değişiklikler oluşur. Mukozadaki ödematöz değişikliklerin ne zaman gerçek polibe dönüştüğü ve etyolojide hangi faktörlerin rol oynadığı henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Etyoloji ne olursa olsun, nazal poliplerin ilk görüntüsü mukozada sadece sınırlı bir bölgede veya yaygın olarak ödem oluşması ve mukozanın kalınlaşmasıdır (40).

Nazal polip etyoloji ve patogenezlerini açıklamaya çalışan değişik teoriler vardır. Bu teoriler ve eşlik eden bazı hastalıklar şunlardır:

2.4.2.1. Bernoulli fenomeni

Bir darlık sonrası basıncın azalması ve mukozanın az basınçlı tarafa emilmesidir. Nazal polipoziste ilk belirti genel olarak lokal mukoza ödemi ve

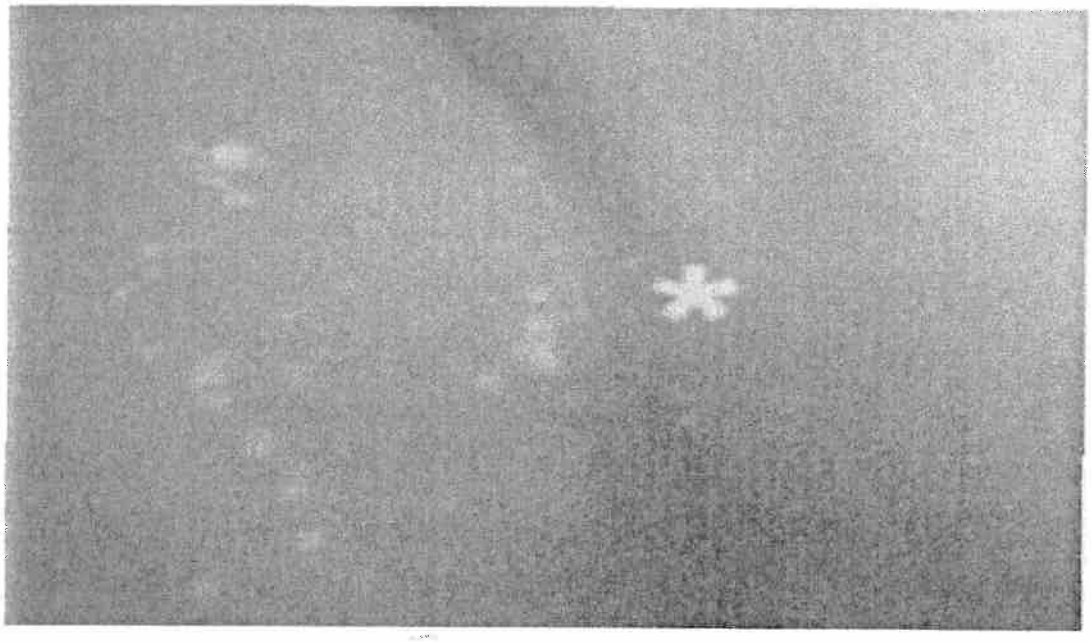
kalınlaşmasıdır. Etyolojik faktör devam ederse geniş tabanlı, az veya çok sınırlı, küresel mukoza ödem alanı oluşur. Bu alan göz yaşı şeklindedir. Çünkü yerçekimi etkisiyle içerdiği sıvı aşağı süzülür ve alt serbest kısım genişler (34). Bunlar genellikle ethmoidin dar kanallarında oluşur. En az dirençli tarafa ilerler, basınçtan kurtulan alt kısım genişler. Hapşırık ve nefes alma sırasında oluşan negatif basınç da buna etki eder. Tek bir polip geliştikten sonra etmoidler ve meatuslar tıkanır, yeni poliplerin oluşması için uygun ortam oluşur (41). Ancak bu faktör tek başına etken olsaydı, polipler burnun en dar yeri olan nazal valv bölgesinde görülürdü (26).

2.4.2.2.Polisakkarid molekül değişiklikleri

Polip oluşumu kollajen dokulardaki değişikliklerle açıklanmaya çalışılmış, ama analizlerde kollajen miktarının normal olduğu görülmüştür (20).

2.4.2.3.Mukozal temas teorisi

Konka bülloza, prosesus unsinatus malformasyonları gibi anatomik varyasyonların orta meatus bölgesini daralttığı bilinmektedir. Bu daralmalar sonucu sinüs ventilasyonun bozulduğu ve özellikle ostiomeatal kompleks bölgesinde ödem oluştuğu öne sürülmektedir. Ödem nedeniyle farklı yapıların mukozalarının birbiriyle temas etmesinin, lenf ve kan akımını bozduğu interstisyel sıvı basıncında artış olduğu savunulmaktadır. Mukozal temasın uzun süreli olması ve interstisyel sıvı basıncının yüksek seviyelerde kalması sonucunda ödematöz, polipoid yapıların geliştiği düşünülmektedir. Bu teoriye göre nazal polipler önce ostiomeatal kompleks bölgesinden köken alarak büyük sinüslerin ostiumlarını tıkarlar. Daha sonra komşu etmoid bölgelerde yine mukozal temas yoluyla polip oluşumuna neden olurlar (22). (Resim 11).



Resim 11 (40) : Orta konka ile lateral nazal duvar arasındaki mukoza teması.

2.4.2.4. Enfeksiyon

Akut üst solunum yolu enfeksiyonlarının poliplerin büyümesine yol açtığı bilinir. Ancak bakteriyel enfeksiyonun primer neden olduğu tartışmalıdır (42). Poliplerin büyük bir bölümünde aerob bakteri izole edilebilir. Ancak steril kalan olgular da çoktur (43).

Bu nedenle nazal poliplerle birlikte bulunan bakteriyel infeksiyonu, nedenden ziyade komplikasyon olarak görmek mümkündür (44). Halen fizyopatolojisi tam olarak bilinmeyen allerjik fungal sinüzitte poliplerin oluşması fungal infeksiyondan çok, eozinofillerin sinüs içinde bulunan fungusları çevreleyip, parçalaması sonucunda açığa çıkan proteinlere ve bunların yarattığı ödeme bağlıdır (45).

2.4.2.5.Allerji

Nazal polipozis, semptomların benzemesi ve histopatolojisinde % 80-90 vakada eozinofillerin ön plana çıkması nedeniyle allerjik bir hastalık olarak düşünülmüştür. Ancak yapılan bir çok araştırma sonucu allerjinin nazal polip patogenezinde sanılanın aksine fazla rol oynamadığı bulunmuştur (4). Atopi doğrudan nazal polipozisin nedeni olmasa da hem nazal polibi hem de atopisi olan kişilerde tekrarlayan polipektomiler olacağı bilinmektedir.

2.4.2.6.Asetilsalisilik asit (ASA) intoleransı

Nazal polipozis, astım ve aspirin duyarlılığının beraberce bulunduğu aspirin triadı (ASA triadı, Samter Sendromu) çok bilinen bir sendrom olup aşırı ödemli veya hiperplastik nazal sinüs mukozası ve eozinofil infiltrasyonu ön plandadır. Aspirin duyarlılığı olanlarda elektron mikroskobunda eozinofil granüllerinde bulunan kristalloin madde görülmez, normal poliplerde ise bu değişiklik pek olmaz (5). Aspirin duyarlılığı nazal poliplerin % 8'inde varken aspirin duyarlılığı olan hastaların % 36'sında nazal polipozis bulunur ve bunlar genellikle tedavide sorunlar yaşanan ağır polipozisli olgulardır (26).

2.4.2.7.Astım

Nazal poliplerin yaklaşık % 20-40'inda astım vardır. Bu ilişki eskiden beri bilinmekle birlikte açıkça ortaya konulamamıştır. Bilinen bir şey vardır ki akut/kronik sinüzit ve/veya nazal polipozis, astımı rinobronşiyal refleksler aracılığıyla şiddetlendirmektedir (46).

2.4.2.8.Genetik etkiler

Kistik fibrozis ve primer siliyer diskinezi ile birlikte görülen nazal poliplerin oluşumunda genetik faktörlerin rol oynadığı açıktır. Öte yandan eozinofilik nazal polipoziste de genetik faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Fakat bu etki lokal mukoza ve çevre şartlarına göre belirlenir.

2.4.3. Histopatoloji

Polip bir çok dokudan oluşmaktadır. Stroması retiküler bir yapıya sahiptir. Sıvı, damarsal yapılar, glandlar ve enflamatuar hücreler barındıran şekilsiz bir maddeyi çevreler. Yüzey epiteli hatları belirgin olmayan bir bazal membran üzerinde yerleşmiştir. Polibin içerdiği epitel ve enflamatuar hücreler, polibin gelişimi ile birlikte değişim gösterebilir.

Polip dokusundaki baskın epitel tipi goblet hücreler ve silialı hücreleri barındıran psödostratifiye kolumnar silindirik epiteldir (47,48). Ancak diğer epitel tipleri de polip yüzeyinde yer alabilir.

Genellikle kalın bir yapıya sahip olan transizyonel epitel, sıklıkla en ön yerleşimli poliplerin en ön kısmında yer almaktadır. Transizyonel epitel hücre içeren alanlarda goblet hücre yoğunluğunun belirgin ölçüde düştüğü gözlenmiştir. Hava akımının burundaki respiratuar epitel üzerine olan etkisi, nazal mukozanın bazı alanlarda transizyonel veya skuamöz epitele dönüşmesine sebep olabilir (49,50).

Sinonazal polipler 4 ayrı histopatolojik tip olarak sınıflandırılır (1) :

1- Ödematöz eozinofilik (allerjik) polipler

2- Kronik enflamatuvar polipler

3- Serömüsinöz bez hiperplazili polipler

4-Stromal atipili polipler

2.4.3.1. Ödematöz eozinofilik (allerjik) polipler

En sık rastlanan histopatolojik tiptir. Yüzey epitelinde goblet hücre hiperplazisi görülür. Stroma ödemli olup, çok sayıda eozinofil ve mast hücresi içerir. Ayrıca diğer tipteki enflamatuar hücreler ile az sayıda fibroblast da bulunur (1). Ödeme bağlı olarak stromada psödokistik boşluklar dikkati çeker. Epitel ve stromayı ayıran bazal membranda kalınlaşma mevcuttur.

2.4.3.2.Kronik enflamatuvar polipler

Kuboidal metaplazi içerir. Goblet hücre hiperplazisi görülmez. Bazal membran allerjik poliplerde olduğu kadar belirgin kalınlaşma göstermez. Stroma ise ödem içermez ve oldukça yoğun, ancak lenfositlerden zengin iltihabi hücre infiltrasyonu gösterir. Eozinofiller daha az oranda eşlik eder. Fibroblastlar daha fazla oranda izlenirken, oldukça fazla fibrozis de gözlenir.

2.4.3.3.Serömüsinöz atipili polipler

Çok sayıda serömüsinöz gland ve ödematöz stroma ile karakterizedir. Duktal yapıların ve glandların çokluğu ayırdedici özellikleridir. Glandüler yapıların hiperplazileri, benign glandüler neoplazmaları taklit edebilir. Bu durum literatürde tübülokistik adenoma olarak tanımlanmaktadır (51).

2.4.3.4.Stromal atipili polipler

Farklı histopatolojik görünüme sahip olmaları nedeniyle kolaylıkla neoplazmlarla karıştırılırlar. Makroskobik olarak diğer poliplere benzemekle beraber, histolojik olarak atipik stromal hücreler içerirler. Bu hücreler yıldız şeklinde ve hiperkromatik olarak ve de çok nadir görülürler (51,52).

Nazal polip dokusu içinde bulunan bir çok enflamatuvar hücre ve mediatörler tanımlanmıştır (51,52). Eozinofiller, nötrofiller, lenfositler ve bunların alt grupları, plazma hücreleri, mast hücreleri ve makrofajlar polip dokusu içinde gösterilmiştir. Polip dokusunda bulunan enflamatuvar hücre ve mediatörlerin tipi nazal polip patogenezinde büyük önem taşımaktadır. Eozinofil ile infiltre polipler, immunoglobulin E (Ig E) bağımlı hipersensitivitenin polip etyolojisinde önemli bir etken olduğu teorisini desteklemektedir (53). Kronik rinitli hastaların poliplerinde büyük oranda nötrofiller bulunmakta ve bu hücrelerin bazıları bazal membrana sıkıca yapışmaktadır (61). Degranüle veya degranüle olmamış mast hücresinin dağılımı polipler arasında değişkenlik göstermektedir (54).

2.5. Nazal Polipoziste Hücreler ve Kimyasal Mediyatörler

Nazal polipozis, kronik enflamasyonla giden klinik bir tablodur. Her ne kadar fibroblastlar, epitel ve endotel hücreleri nazal poliplerin sıklıkla görülen ortak yapı hücrelerini oluştursa da en fazla görülen enflamatuvar hücre eozinofildir. Nazal polip dokusu içinde eozinofillerin varlığının sebebinin allerji veya IgE bağımlı hipersensitivite ile ilgili olmadığı, ancak eozinofilleri özel olarak cezbeden bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretiminin artmasına bağlı olarak mikrovasküler yapılardan doku içine çekildikleri düşünülmektedir.

Eozinofiller; majör bazik protein (MBP), eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofilik peroksidaz (EPO) ve eozinofil orjinli nörotoksin (EPN) gibi bir çok önemli mediatörleri salgılar (55). Bu temel proteinler mukozada belirgin inflamatuvar cevap yaratırlar. Son zamanlarda eozinofillerin bazı ek özellikleri ortaya çıkmıştır. Bunlardan en önemlisi, güçlü regülatuvar moleküller olan sitokinlerin salınımıdır. Polip oluşumunda rol oynayan önemli bir sitokin RANTES'tir (regulated upon activation normal T cell expressed and secrected). Bu molekül, T hücreleri, fibroblast, epitel ve

endotel hücrelerinde tanımlanmış, T lenfositler ve monositler için kemotaktik olduğu gösterilmiştir (56).

Mast hücrelerinin IgE veya releasing faktör tarafından aktive olması ile histamin salınımı başlar. Histamin allerjik ve kronik sinüzitli hastalarda, aspirin intoleransı olan hastalara göre daha yüksektir. Nazal poliplerde histamin içeriği vakadan vakaya değişiklik gösterir (55).

Histamin miktarının deri testinin pozitif olmasıyla, IgE seviyesiyle, astımla veya allerjik rinitle bağlantısı yoktur. Nazal polip oluşumuna neden olan histamin miktarındaki artış, iki olası mekanizma ile oluşur. Birinci mekanizma yetersiz kan akımı nedeniyle, etmoid sinüslerde lokal histamin degranülasyonunu engelleyen enzimlerin inhibe olması ve dolaylı olarak histamin miktarının artmasıdır, ikinci mekanizma ise allerji ya da başka bir uyaranla histamin salınımında artış meydana gelmesidir (1).

Klapon ve arkadaşları nazal poliplerin gelişmesinde araşidonik asit ve metabolitlerinin rolünü incelemişler ve tekrarlayan nazal polipli hastaların polip dokusunda kontrollere göre prostoglandin E2, 6 keto prostoglandin Fi alfa (PGI2), tromboksan A2 (TXA2) ve lökötrien C4 (LTC4) düzeylerinin yüksek bulmuşlar ve özellikle LTC4 düzeyinin nazal poliplerin tekrarlaması ile bereber gittiğini göstermişlerdir (57).

Allen ve arkadaşları nazal polip mukozasında ve normal mukozada IL8 düzeylerine bakmışlar. IL8'in lökosit toplanmasında, enflamasyonda ve neovaskülarizasyonda önemli bir mediatör olduğu bilinmektedir. Nazal polip dokusunda IL8 düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgular IL8'in nazal polibin gelişmesinde önemli bir mediatör olduğunu göstermektedir (58).

Enfeksiyon, allerji, aspirin duyarlılığı, kistik fibrozis, enflamasyon yapıcı ve tetikleyici çeşitli etkenler submukozal ödem ve enflamasyona neden olur. Böylece nazal polibin gelişmesi için farklı yollardan olsa da ortak ortam, yani submukozal ödem ve enflamasyon gelişir. Daha önce söylenen kimyasal mediatörlerin oluşturduğu enflamasyonun yanında Coste ve arkadaşları nazal polip epitel hücre proliferasyonun arttığını bulmuşlar. Bu artışa da enflamatuar hücrelerden salınan büyüme faktörlerinin etkin olabileceğini söylemişlerdir (59).

2.6. Tedavi

Nazal polipozisde medikal tedavinin amacı, nazal polipozis ve rinit semptomlarını ortadan kaldırmak, nazal solunumu ve koku almayı yeniden sağlamak, rekürrensi engellemek olarak sıralanabilir. Antibiyotikler nazal polipoziste enfeksiyon ve bu enfeksiyonların komplikasyonlarını engellemek için kullanılmakla birlikte, son zamanlarda nötrofillerin kemotaksisini önlemek amacıyla makrolid grubu antibiyotikler kullanılmaya başlanmıştır (54,60).

Nazal poliplerin semptom ve bulguları üzerine sadece glukokortikoidlerin kanıtlanmış etkileri vardır. Topikal uygulanan kortikosteroidler birçok çalışmada denenmiş ve rinit semptomlarını azalttığı, nazal solunumu arttırdığı, polip boyutlarını küçülttüğü, rekürrensi azalttığı görülmüştür. Koku bozukluklarına etkili olmadığı bulunmuştur (1). Topikal steroidler hafif ve orta dereceli vakalarda tek başına uzun süre kullanılabileceği gibi, ağır vakalarda sistemik steroidlerle veya cerrahi ile kombine edilebilir. Sistemik steroidler; daha az çalışılmış olmakla birlikte koku bozuklukları da dahil olmak üzere tüm semptom ve patolojilere karşı etkilidir. Bu tedavi biçimi "medikal polipektomi" olarak da bilinmektedir (1).

Nazal polipozisin tedavisi için hastaya ve hastalığa göre uzun süreli topikal steroidler, kısa dönem sistemik steroidler, cerrahi ve bu tedavilerin çeşitli kombinasyonlan kullanılmaktadır. Son yıllardaki medikal ve cerrahi tedavilerdeki gelişmelerden sonra semptomlan ortadan kaldırmak ve normal burun fonksiyonunu sağlamak tedavinin hedefi olmuştur. Nazal polipozis tedavisinin amaçlan Tablo 5'de özetlenmiştir (1).

Tablo 5 (1) : Nazal polipozis tedavisinin amaçları

1. Nazal poliplerin boyutlarının küçültülmesi
2. Nazal hava pasajının yeniden açılmasını sağlayarak nazal hava akımını sağlamak
3. Rinit semptomlarını ortadan kaldırmak
4. Koku almadaki bozuklukları gidermek
5. Nazal polip rekürrensini önlemek

Topikal nazal steroidler; suda çözünen veya süspansiyon, pompalı spreyler içinde çözünen florokarbon preperatlan ya da damla preperatlar şeklinde kullanılabilir. Kullanımdaki bazı nazal steroidler (1) :

- Beklametazon (Beconase®)
- Budesonid (Rhinocort ®) " Flutikazon (Flixonase ®)
- Flukortin (Rhinolar ®)
- Triamsinolon (Nasacort ®)
- Mometazon (Nasonex ®) olarak sıralanabilir.

Topikal steroid tedavisi için endikasyonlar şunlardır (1) :

- Günlük rinit semptomları
- Sinonazal mukozayı içeren masif hastalık
- Tekrarlayan polipektomiler
- Eozinofili varlığı
- Astım ve aspirin intoleransı varlığı
-Hastanın medikal tedaviyi tercih etmesi

Topikal steroidlerle ilgili birçok kontrollü çalışma yapılmış ve nazal polipler üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber koku bozuklukları gibi bazı semptomlara karşı etkili olmadığı bilinmektedir. Nazal ve paranazal müköz membranların geniş tutulumu ile karşılaşıldığında topikal steroidin sınırlı bir yayılım alanı vardır. Nazal polipli bazı hastalar açık bir şekilde topikal steroidlere cevap verememektedir. Bu iki sebepten dolayı olabilir; birincisi hastalık gerçekten glukokortikoidlere cevapsızdır. Nötrofil enflamasyonu ile karekterize kistik fibroz, primer silier diskinezi gibi hastalıklar topikal steroidlere cevapsız olabilir, ikincisi hastalık geçici olarak topikal steroidlere etkisiz olabilir (pürülan enfeksiyon veya tamamen kapalı burunda, topikal spreyin dağılımı yüzünden) (1).

Sistemik steroidlerin; tablet, intravenöz (i.v.), intramusküler (i.m.), formları mevcuttur. Steroidlerin antienflamatuar aktivitesi preperatlar arasında değişiklik göstermektedir ve bu nedenle doz ayarlaması önemlidir (61) (Tablo 6).

Tablo *6 (61) :* Çeşitli kortikosteroidlerin antienflamatuvar güçleri ve mutat günlük dozları. (Hidrokortizonun etki gücü 1 olarak kabul edilmiştir)

Kortikosteroid	Antienflamatuar etki	Günlük optimal doz
Hidrokortizon (kortizol)	1	50-100
Kortizon	0.7	50-100
Prednizon	4	10-20
Prednizolon	4	10-20
Triamsinolon	3	5-20
Betametazon	20	0.6-3
Deksametazon	30	0.75-3

Kısa süreli sistemik steroid kullanımı, snare ile yapılan polipektomi ile etki açısından eşdeğerdir (62,63). Kontrollü plasebo vakalarında sistemik steroid tedavisi çalışılmamış olsa da yüksek oranda efektif olduğuna şüphe yoktur. Topikal steroidlerden farklı olarak koku alma duyusu üzerine etkisi vardır. Rinit bulgularının hafiflemesi ve polip boyutlarının küçülmesine de etkilidir. Sistemik steroidler şiddetli hastalığı ve anozmisi olan hastalarda hayat kalitesini arttırması açısından önemlidir. Sistemik steroidler masif polipozis durumunda kontrendikasyon yoksa ilk verilmesi gereken ilaç grubudur (62,63).

Kortikosteroidlerin etki mekanizmasının muitifaktöryel etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. İlaç saatleri içinde reseptör kompleksi gen transkripsiyonunu düzenler ve hücre içerisindeki protein sentezini indükler. Bu hızlı etki polip tedavisinde klinik etkinin günler gibi kısa bir sürede ortaya çıkmasını sağlar. Steroid verilmesiyle birlikte steroid reseptör sayısı azalır, ancak çalışmalar nazal polipozisli olgularda tedavide taşiflaksi gelişmediğini göstermektedir (62).

T lenfositlerin salgıladığı sitokinlerin; astım, nazal polipozis ve allerjik rinitte enflamatuar reaksiyonları başlattığı ve arttırdığına dair kanıtlar vardır. Kortkiosteroidler, enflamatuar hücrelerin hem sayısını hem de fonksiyonlarını etkilerler. Sistemik olarak verildiklerinde dolaşımdaki bazofil ve monosit sayısını normalin %20'sine kadar indirirler (64). Lenfosit sayısı steroid tedavisinde daha çok etkilenir ve T hücrelerindeki azalma B hücrelerine göre daha fazla olur. Yukanda sayılan etkilerinin aksine steroidler dolaşımdaki nötrofil sayısını arttırırlar, ancak bunların enflamasyon bölgesine toplanmasını önlerler. Yüksek dozlardaki IgG, IgM seviyesinde hafif, IgE seviyesinde

çok az düşüşlere yol açmaları dışında steroidlerin immünoglobulin seviyesine etkileri ihmal edilebilir seviyededir (65,66).

Hücre zarı fosfolipitlerinde ve nötral lipitlerde bulunan araşidonik asit, fosfolipaz A2 ile salınır. Bu, prostoglandin, tromboksan, prostosiklin (siklooksijenaz yolu ile) ve lökotrienler (lipooksijenaz yolu ile) gibi enflamasyon öncüsü mediatörlerin öncü maddesidir. Bu metabolitler kemotaksisi arttırarak enflamatuvar cevapta rol oynarlar (6).

Steroidler, fosfolipaz A2 enzim aktivitesini bozarak araşidonik asit üretimini inhibe ederler. Steroidler, enflamatuvar hücrelerden histamin ve lökotrien salınımı da baskılarlar (6).

2.7. Serbest Radikaller

Orbitalinde bir ya da daha fazla çiftlenmemiş elektron taşıyan halojen atomlar (CI ve Br), hidrojen atomu, Na, K gibi alkali metal atomları, ve oksijenin redüksiyon ara ürünleri süperoksit (O_2), hidrojenperoksit (H_2O_2), hidroksil (OH), gibi bağımsız, kısa ömürlü reaktif atomlar serbest radikal olarak tanımlanmaktadır (67).Tablo 7'de sık karşılaşılan radikaller, simgeleri ve kimlikleri belirtilmiştir (68).

Bilindiği gibi, oksijen canlıların yaşamlarını sürdürmeleri için mutlak gerekli bir elementtir. Oksijen hücre içinde dört elektron gerektiren bir dizi reaksiyon sonunda indirgenmekte, bu sırada hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlamaktadır. Bu süreçte oksijenin %l-3'ü tam olarak suya dönüşemez ve bu reaksiyonlarda ara ürün olarak serbest radikaller olan süperoksit anyonu (O_2), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH) oluşur (69).

Örneğin, bir elektron alarak indirgenmesi, nikotin amid difosfat hidrojene (NADPH) bağlı olarak dehidrogenazdan elektron sızmasına ve süperoksit radikali oluşumuna yol açar (68).

$$O^2 + e^- \longrightarrow O_2^{\bullet -}$$

Süperoksit, 7.2'lik pH'da yaklaşık 3.8 x 1.05 M/s sabitesinde daha stabil bir metabolit olan H_2O_2'e dönüşür (75).

$$O_2^{\bullet -} + O_2 + 2H \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

Süperoksit, Cu +2 gibi geçiş metalleri ve radikal türleriyle kolay reaksiyona girer ve H_2O_2 ile "Haber-Weis" tepkimesini vererek oldukça toksik hidroksil radikalini oluşturur (68).

$$O_2^{\cdot -} + H_2O_2 \xrightarrow{\text{Metaller}} OH^{\cdot} + OH^{-} + O_2$$

Demir iyonları katalizörlüğünde "Fenton tepkimesi" gerçekleşir ve reaksiyon ortalama 4000 kez hızlanır (68).

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{3+} + OH^{\cdot} + OH$$

Demir, redoks döngüsünde aktif olur, kendisinden büyük moleküllerinden (ferritin, transferin, hemoproteinler, vs) salınır. Aynı zamanda, hemoglobinden ve onun protein olmayan bağlı türevlerinden, desferroksamin-bağlı formundan, eritrositlerin oksidatif strese maruz kaldığı durumlarda salınır. Bu durumlar, toksik olaylar, fizyolojik olaylar ve eritrositleri etkileyen iskemi- reperfüzyon olayları (örneğin doğum) kapsar. Salınan demir, zar protein oksidasyonunda ve yaşlanmış hücre antijen (SCA) oluşumunda rol oynar (70).

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunda indirgenmiş demir daha önemli rol oynar. Hem bakır hem de demir, süperoksit dismutaz, sitokrom oksidaz, serüloplazmin gibi bazı enzimlerin yapısında da yer alır (71).

Tablo 7: Sık karşılaşılan radikaller, simgeler ve kimlikleri

Hidrojen	$H^{\bullet}$	Bilinen en basit radikal
Süperoksit	$O_2^{\bullet}$	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü
Hidroksil	$OH^{\bullet}$	En toksik (reaktif) oksijen metaboliti radikal
Hidrojen peroksit	H_2O_2	Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf
Singlet oksijen	O_2	Yarılanma ömrü hızlı, güçlü oksitadif oksijen formu
Perhidroksi radikal	$HO_2^{\bullet}$	Lipitlerde hızlı çözünerek lipit peroksidasyonunu artırır
Peroksil radikal	$ROO^{\cdot}$	Perhidroksile oranla daha zayıf etkili, lipitlere lokalize olur
Triklorometil	CCl_3	CCl_4 metabolizması ürünü karaciğerde ürütilen bir radikal
Thyl radikali	$RS^{\bullet}$	Sülfürlü ve çiftlenmemiş elektron içeren türlerin genel adı
Alkoksil	$RO^{\bullet}$	Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti
Nitrojen oksit	NO	L-arjinin amino asitinden in vivo üretilir
Nitrojen dioksit	NO_2	NO'in oksijen de reaksiyonundan üretilir

2.7.1.Serbest radikallerin zararlı etkileri

Normal hücre metabolizması sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri antioksidanlar tarafından zararsız hale getirilirler (72). Oksidatif stres altında oksijen radikallerinin oluşumu, antioksidan savunma sisteminin kapasitesini aşarsa, artan serbest oksijen radikalleri hücrenin çeşitli bileşenleri ve hücre dışı makromoleküller ile etkileşerek hücrede yapısal ve fonksiyonel bozukluğa neden olurlar (73). Serbest oksijen radikallerinden etkilenen başlıca vücut kimyasal maddeleri proteinler (enzimler, kollajen) nörotransmitterler, nükleik asitler (DNA ve RNA) ve hücre membranının başlıca bileşeni olan yağ asitleridir (74).

Bu zararlar şöyle sıralanabilir:

1.DNA'nın tahrip olması

2.Nükleotid yapılı koenzimlerin yıkımı,

3.Tiyollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, hücre ortamının tiyol/disülfit oranının değişmesi,

4.Protein ve lipitlerle kovalen bağlantılar yapması,

5.Enzim aktivitelerinde ve lipit metabolizmasında değişiklikler

6.Mukopolisakkaritlerin yıkımı,

7.Proteinlerin tahrip olması ve protein turn overının artması.

8.Lipit peroksidasyonu, zar yapısının bozulması,

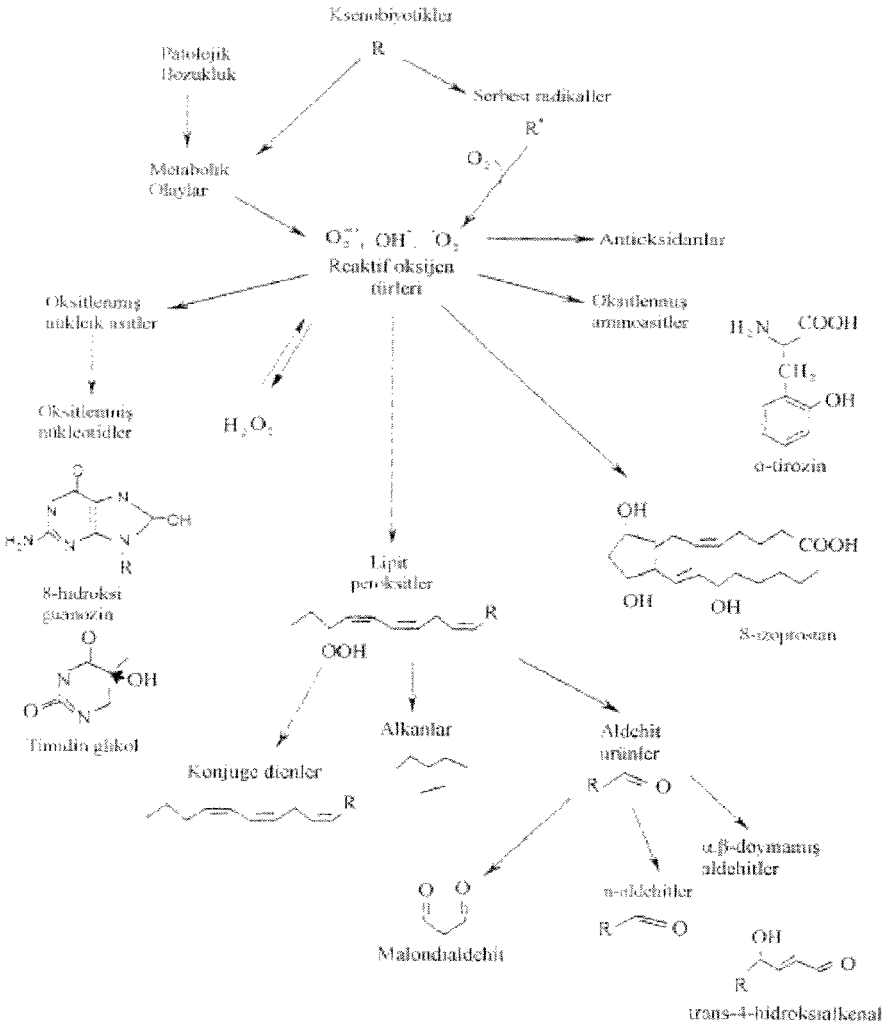
9.Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması,

10.Seroid ve yaş pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi,

11.Kollajen ve elastin gibi uzun öbürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterofibrotik değişikliklerin oluşması (75).

Serbest radikal hasarına en hassas olan lipitlerdir. Hücre membranları poliansatüre yağ asitlerinden (PUFA) ve kolesterolden zengindir, kolaylıkla oksidan radikallerden etkilenirler (68) (Şekil 12).

Serbest radikal artışı içeridği düşünülen fizyolojik ve klinik durumlar Tablo 8'de belirtilmiştir (76).



Şekil 12: Serbest Radikal Hasarı Sonucu Lipit Peroksidasyon Son Ürünü MDA' nın Oluşumu (77).

Tablo 8: Serbest radikal artışı içerdiği düşünülen fizyolojik ve klinik durumlar (78).

İyonize edici radyasyon	Nükleer patlamalar Radyoterapi seansları Hipoksik hücre aktivatörleri radyasyon hasarı
Alkolizm	Alkol indüksiyonuna ilişkin aşırı demir yüklenmesi Alkolik miyopati
Kan elemanları bozuklukları	Fenilhidrazin, primakin vb. ilaç toksikasyonları Kurşun zehirlenmesi, favizm Protoporfirin fotooksidasyonu Malarya, orak hücre anemisi, fanconi anemisi
İnflamatuvar – immun hasar	İdiyopatik ve membranöz glomerulonefrit, vaskülit, hepatit (B), Otoimmün hastalıklar, romatoid artrit
İskemi – reperfüzyon hasarı	Felç, miyokard enfarktüsü, aritmiler, transplantasyonlar, donma
Solunum sistemi bozuklukları	Sigara ve organik yanık dumanı inhalasyonu, Amfizem, bronkopulmoner displazi, fotokimyasal kirler, Oksidan kirleticiler, Asbetoz karsinojenitesi
Kardiyovasküler bozukluklar	Aterosklerüz, adriamin toksitesi, Keshan hastalığı
Ürogenital bozukluklar	Otoimun nefrotik olgular ve metal nefrotoksitesi
Sinir sistemi bozuklukları	Hiperbarik oksijen, nörotoksinler, vit. E yetmezliği Alzheimer, Parkinson, steroid lipofusinozis Allerjik ensefalomiyelit ve demiyelizan hastalıklar, Multipl skleroz, musküler distrofi
Gastrointestinal sistem bozuklukları	Endotoksik karaciğer hasarı, diabetes mellitus, pankreatit oral demir zehirlenmesi, ülserler, GIS kanserleri, inflamatuvar barsak hast.
Diğer bozukluklar	Sistemik kanserler, malnütrisyonlar, kwashiorkor, kontak dermatit, porfiria, termal haraplanma, katarak, oküler kanamalar, retrolental fibroplazi, mutlipl kan transfüzyonları gerektiren anemiler

2.8. Oksidatif Hasar

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içindedir ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Prooksidan/antioksidan dengenin prooksidanlar lehine kayması sonucunda gelişen oksidatif stres, çeşitli mekanizmalar ile biyomoleküllerde hasara neden olur. ROS, RNS ve özellikle 'OH radikali lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitler gibi tüm hücresel moleküllerle reaksiyona girerler (78). Bu reaksiyonla ikinci bir radikal oluşur ve bu radikal diğer moleküller ile reaksiyona girerek radikal zincir reaksiyonunu devam ettirir. Spontan olan bu reaksiyonlarda termodinamik kuralların gereği olarak yeni oluşan radikal bir öncekinden daha istikrarlıdır. Sabit son ürünlerin oluşması ile zincir reaksiyonları sonlanır (78).

2.8.1 Lipitlerde oksidatif hasar

ROS'a duyarlı hedef moleküller arasında çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) önemlidir. İki yada çok sayıda çift bağ içeren bu moleküllerde bis-allillik metilen pozisyonlarına komşu çift bağın varlığı, karbon alillik hidrojen bağını zayıflatır (79).

İki ya da daha fazla çift bağ içeren herhangi bir yağ asidi, bu peroksidasyon reaksiyonlarına girerse de, lipit peroksidasyonuna duyarlılık bis-allilik metilen pozisyonlannın sayısı ile üstel olarak artar. In vivo lipit peroksidasyon ile membran yapısında yüksek oranda bulunan, özellikle dört veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinde azalma olur (79).

Lipit peroksidasyonunun ilerlemesi ile başta membran akışkanlığı olmak üzere, taşıyıcı ve reseptör fonksiyonlu membran proteinlerinin aktiviteleri azalır. Membran potansiyeli değişime uğrar ve sonuçta membranların yapısal bütünlükleri bozulur. Proton ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğin artması ile total iyon homeostazı kaybolur, hücre ve organelleri parçalanır (79).

Lipit peroksidasyonu özellikle ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynar. Lipit peroksidasyon ürünlerinden olan MDA (Malondialdehit) gibi sitotoksik aldehitler protein ve DNA'lara bağlanarak hasara neden olurlar (79).

Oksidasyona uğrayan lipitler de, $^{\bullet}OH$ radikallerine ve iyonizan/UV radyasyona benzer şekilde serbest radikal oluşturarak hücresel makromoleküllerde hasara neden

olabilirler. Lipit oksidasyonunun lipit hidroperoksit ara ürünleri ve karbonil bileşikleri, hücreler ve dokular arasında taşınabilecek kadar uzun yarı ömürlüdür. Bu nedenle okside olmuş lipitler başlamış olan serbest radikal reaksiyonlarını amplifiye etme ve oksidatif stresi hücre/dokuda yaygınlaştırma potansiyeline sahiptirler. Lipit alkoksil ($LO^{\bullet}$) ve peroksil ($LOO^{\bullet}$) radikalleri, $^{\bullet}OH$ radikalinden daha düşük reaktiviteye sahip olduğundan lipit radikallerinin reaksiyonları daha özgündür. Lipitler, membranın integral ya da periferal proteinlerine ve DNA'ya çok yakın mesafede olduğundan, lipit radikalleri hücrenin kritik önem taşıyan moleküllerine $^{\bullet}OH$ radikalinden daha etkin olarak hasar yapabilirler (79).

2.8.2 Proteinlerde oksidatif hasar

ROS ve RNS'nin proteinler üzerindeki etkileriyle gelişen kimyasal reaksiyonlar karmaşıktır. Proteinlerde özellikle histidin, tirozin, fenil alanin gibi amino asitler oksidasyona yatkındır (78).

ROS çeşitli mekanizmalarla protein yapısını modifiye eder. Metal katalizli protein oksidasyonuna neden olarak (özellikle lizin, arginin, histidin ve prolin) karbonil grupların oluşumuna, fragmantasyon veya çapraz bağlanmaya neden olur, aldehit yapılı lipit peroksidasyon ürünleri sistein amino asidinin -SH gruplan ile veya lizin, histidin ile kovalent olarak bağlanır. -SH gruplarının kaybı, okside glutatyonun aşırı oluşumu sonucunda, doğrudan doğruya oksidasyon ile veya bir metabolit ile arilasyon şeklide meydana gelebilir, oksidatif hasarlı olan reseptör, enzim ve transport proteinlerinin fonksiyonlarında bozulma olabilir, immün sistemi uyaran yeni antijenik yapılar oluşabilir. Diğer biyomoleküller de sekonder hasara katkıda bulunabilir. Örneğin DNA onarım enzimlerinin inaktivasyonu DNA replikasyonunda hataya yol açar (78).

Radikallerin protein molekülüne rastgele saldırı yapmaları sonucunda meydana gelen hasar, saldırı çok aşırı boyutlarda olmadıkça yıkıcı değildir. Eğer hücre, proteinde hasar birikimine izin veriyorsa ya da ROS, hücrenin korunması açısından özel önem taşıyan proteinlerdeki spesifik merkezlere, örneğin Cu^{2+} iyonlarını bağlayan histidin aminoasidine saldırı yapıyor ise oksidatif hasar önemlidir (78).

2.9. DNA'da Oksidatif Hasar ve Klinik Önemi

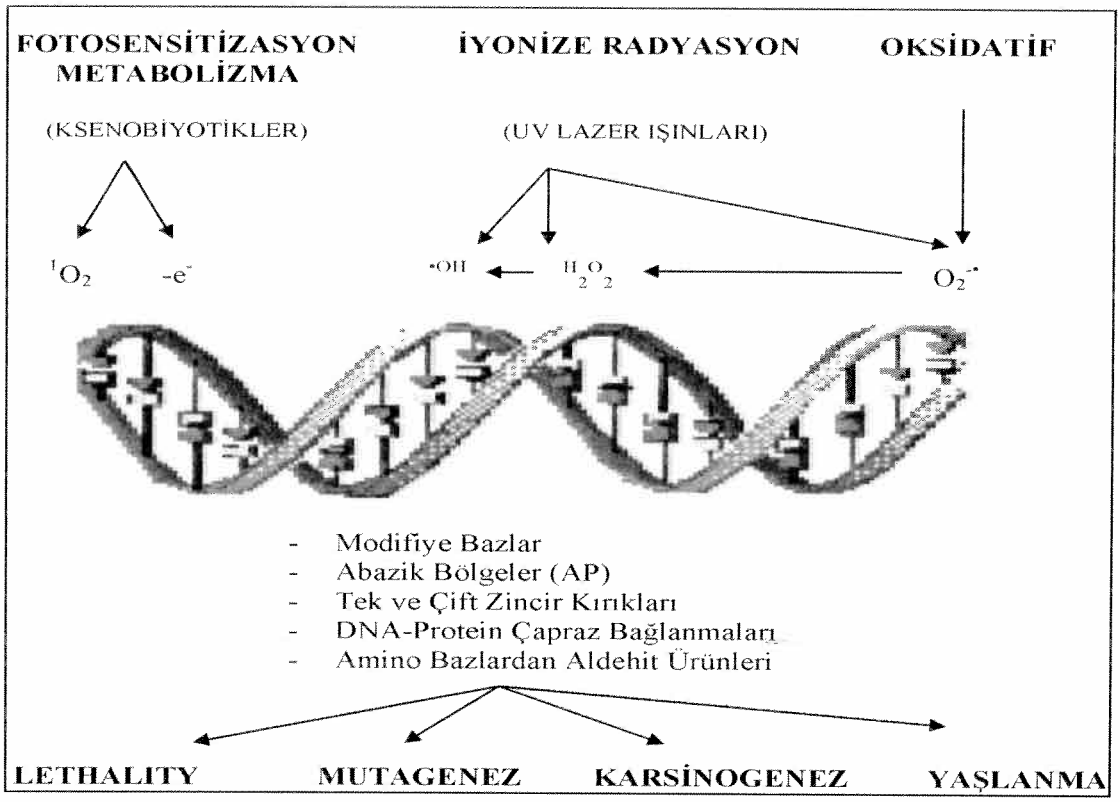
DNA stabil bir molekül olmasına rağmen yaşam boyunca fizyolojik şartlarda spontan kimyasal oksidatif hasara uğrayabilir. Örneğin pürin kaybı ile apürinik alanların oluşması insan genomunda gün içinde 10^4 kez meydana gelebilmektedir. Deaminasyon ile sitozinden urasil veya 5-metil sitozinden timin oluşabilir. İnsan vücudundaki her hücre DNA'sının günde 10^3 kez oksidatif hasara maruz kaldığını öne süren araştırıcılar vardır (80).

DNA'da oksidatif hasar yapan birçok etken belirlenmiştir. *In vitro* koşullarda hasar yapan etkenler iyonize radyasyon, yüksek oksijen konsantrasyonu, otooksidasyona uğrayan kimyasallar (dopamin, nöradrenalin, adrenalin), ksantin oksidaz ve substratları, tümör nekrozis faktör alfa olarak belirlenmiştir. Bu etkenler aşırı ROS/RNS oluşumuna neden olarak DNA'da doğrudan hasar yapabildiği gibi, onarım enzimlerinin aktivitelerini etkileyerek de hasara neden olabilirler (81) (Şekil 13).

2.9.1.DNA hasarına neden olan etkenler

2.9.1.1.Eksojen (çevresel) etkenler

Aflotoksin, benzopren, kemoterapi ilaçları, alkilleyici ajanlar, vinil klorid, mustard gazları v.b. gibi kimyasal ajanlar ve UV radyasyon, iyonize radyasyon v.b. gibi fiziksel ajanlar olarak belirtilmektedir.



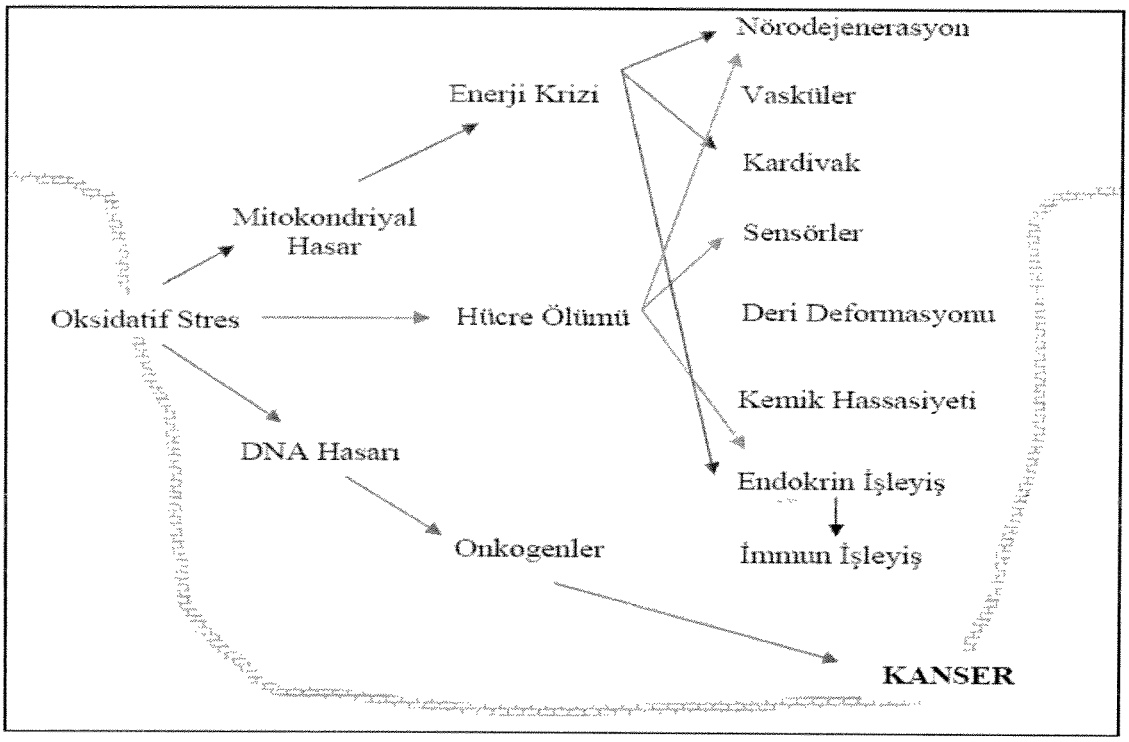
Şekil 13: DNA' da oksidatif hasar ve olası sonuçları

2.9.1.2 Endojen (spontan) etkenler

Yanlış eşleşmeler, insersiyon/delesyonlar; deaminasyon ve metilasyon gibi kimyasal değişiklikler; depürinasyon/depirimidinasyon (10.000/hücre/gün) gibi kimyasal değişiklikler; baz kayıpları ve oksidatif hasar (100.000/hücre/gün) olarak belirtilmektedir. Onarım yapılmazsa somatik mutasyon görülür (81).

Sürekli gelişmekte olan teknoloji, oluşan çevre kirliliği, sigara, UV vb. pek çok diğer etken sürekli olarak çeşitli toksik maddelerle karşı karşıya kalmamıza neden olmaktadır (82). Bu etkiler kendini serbest radikal oluşumuyla gösterir. Tüm bu nedenlerden dolayı dış etkilerle oluşan hastalıklar artmakta, genetik hastalıkların da çevresel etkilerle daha çok belirginleşmesine neden olmaktadır (83). Bu hastalıklara çözüm getirmek öncelikle bu hastalıkların oluşumunu engellemekle gerçekleşebilir. Bunun için de ilaçlardan öte, alınan besinler önem kazanmaktadır. Serbest radikallerin etkilerini önleyen ve dietimizde sıkça bulunması gereken vitaminler kanser ve kalp hastalıkları gibi toplumda erken ölümlerin başlıca nedenleri olan hastalıkların oluşumunu önlemektedir (84). Besinlerin dışında dışarıdan yapılacak takviyelerin de yararlı olduğu yapılan doz tespit çalışmalarıyla anlaşılmıştır. Ancak vücudun hassas

dengesi alınacak aşırı dozlarla bozulabilmekte, bunun sınırının konabilmesi gerekmektedir (Şekil 14).



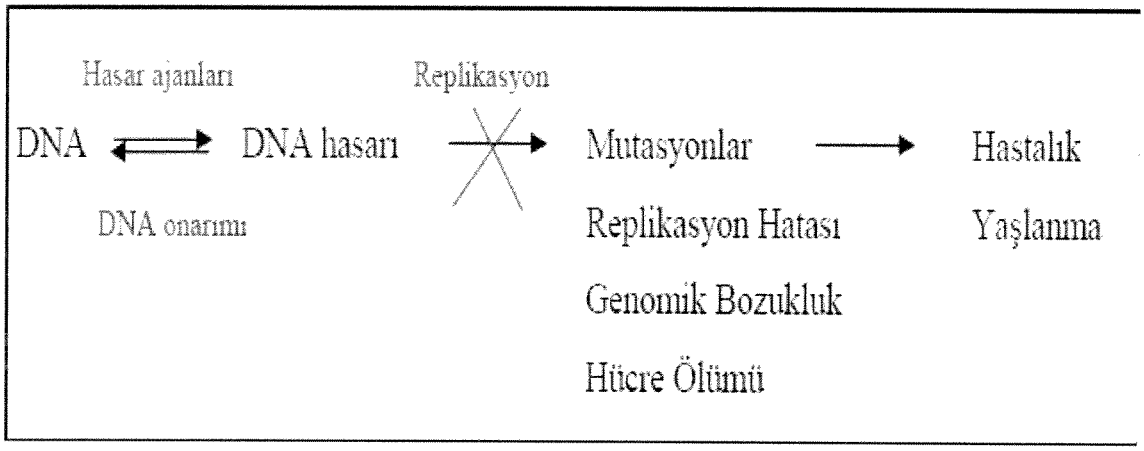
Şekil 14: Oksidatif stresin hastalıklarla ilişkisi

DNA'da oksidatif hasarın bir göstergesi kabul edilen 8-OHdG hem sıçan karaciğer mitokondri DNA'sında hem de nükleer DNA'da analizlenmiştir. Mitokondriyal DNA'da hasarın daha fazla saptanması mitokondride ROS'un daha fazla oluştuğu ve hasarın yeterince onarılmadığı şeklinde yorumlanmıştır (83).

ROS ve RNS, DNA'da oksidatif hasar yaparak DNA'nın yapısal değişimine yol açar. İlk oluşan lezyon zincir kırıklarıdır. Daha sonra baz çifti mutasyonları, yeniden düzenlenme, delesyon, baz katılımı, dizi amplifikasyonu gibi yapısal değişiklikler meydana gelir. Oksidatif modifiye DNA antijenik karakter taşıyabilir ve DNAantikorlarının oluşumuna neden olabilir (85).

ROS ve RNS doğrudan DNA onarım enzimlerini ve DNA polimerazı okside eder. DNA onarım mekanizmasının etkinliği azalır ve replikasyonun doğruluğu korunamaz. DNA'da düşük düzeylerde oksidatif hasar, minimal hata riski ile etkin bir şekilde onarılabilir. ROS/RNS, DNA'da doğrudan hasar yaparak (tümör supresör gen olan p53'un mutasyonu) kanser gelişimine katkıda bulunur. Buna ilaveten sinyal

transdüksiyonunu aktive/inhibe ederek, hücre proliferasyonunun kontrolünde çok önemli olan hücreler arası etkileşime etki ederek, hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptozis/nekroz ile hücre ölümüne müdahale ederek, DNA onarım enzimleri ve DNA polimeraz gibi enzimlere hasar vererek, replikasyonun doğruluğunu azaltarak kanser oluşumuna yol açar (86) (Şekil 15).



Şekil 15: DNA'da replikasyon doğruluğunun korunamaması ve olası sonuçları

Hücreler UV ışınına maruz kaldığında da DNA hasarı oluşabilir. İki şekilde DNA hasarı meydana gelebilir. UV ışın H_2O_2'e etki ederek hidroksil radikali meydana getirebilir veya doğrudan pirimidinlerin kovalent çapraz bağlanmasına ve pirimidin dimerlerinin oluşumuna neden olabilir. Hidroksil radikalleri yanında hidrojen radikali ve e^-_{aq}'da DNA'ya etki eder. İyonize radyasyonun suyun hemolizine neden olarak. Hidroksil radikallerini oluşturduğu ve bu yolla mutajenik ve karsinojenik etki gösterdiği bilinmektedir (85).

DNA hasarının mutlaka kansere yol açması da beklenmemelidir. Düşük düzeylerde hasar etkin bir şekilde onarıldığından ve yüksek düzeylerde oksidatif hasar ise hücre ölümü ile sonuçlandığından, orta düzeydeki hasarın maligniteye yol açma olasılığı çok yüksektir. Ülseratif kolit Crohn hastalığı ve rüflü özafajit gibi kronik hastalıklarda superoksitanyonu ve H_2O_2'nin aktive fagositler tarafından fazla miktarda oluşturulması, inflamasyon ile kanser arasındaki yakın ilişkiyi açıklar. Bu gibi durumlarda antioksidan savunmanın güçlü olması, oksidatif strese karşı hücreyi korusa da kanserin meydana gelme olasılığını arttırır (87).

2.10. DNA'da Oksidatif Stres ile Oluşan Hasarlar

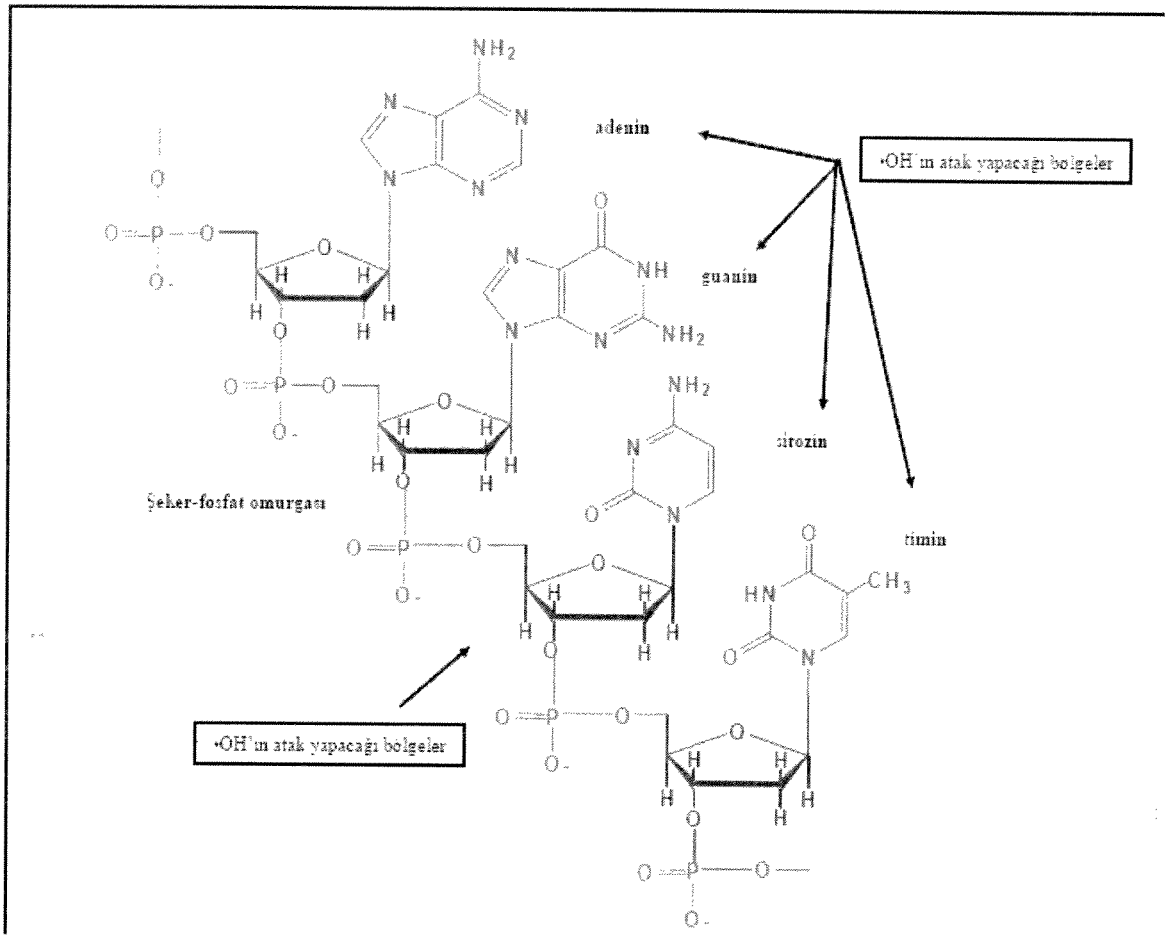
Oksidatif stres DNA üzerinde zincir kırıkları, abazik bölge oluşumu (AP), şeker hasarı, DNA-protein çapraz bağlanması, pürin ve pirimidin bazlarının modifikasyonu gibi çeşitli hasarlara neden olmaktadır (88).

Zincir kırıkları, DNA onarımı sırasında nükleaz aktivitesi ile de oluşabileceğinden her zaman oksidatif DNA hasarını göstermez. Tek zincir kırıklarında, diğer zincirdeki bilgi doğru okunarak hasarlı zincir onarıcı enzimlerle onarılabildiğinden çift zincir kırıklarındaki hasar daha önemlidir (89).

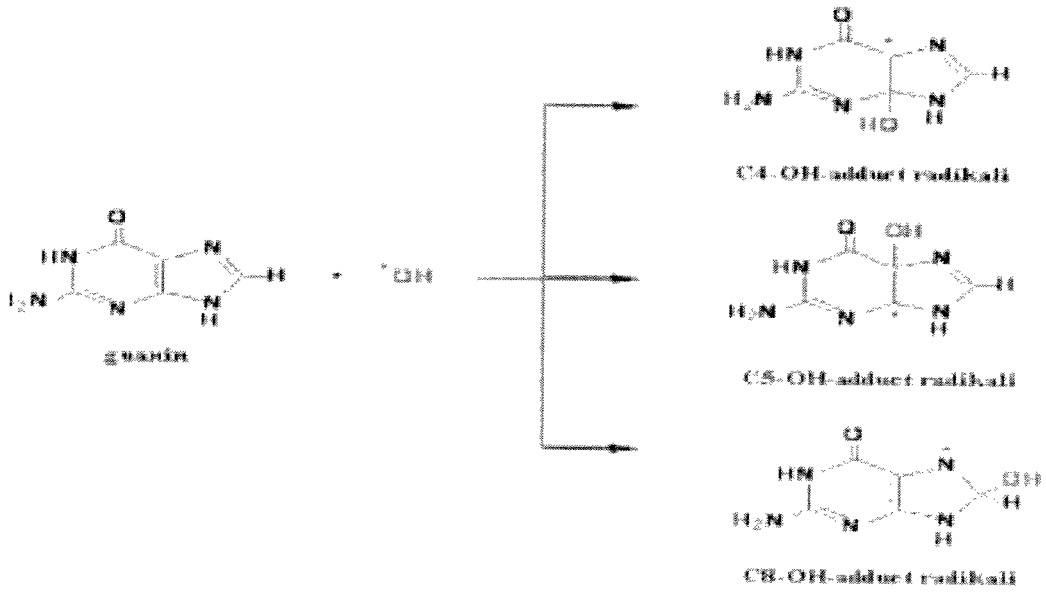
Deoksiriboz şekerlerin radikaller tarafından fragmantasyona uğratılması sonucunda birçok ürün oluşur. Şekerlerin tüm pozisyonlarına hidrojen atomlarının katılması ile karbon merkezli radikallerin oluşumu gözlenir. Bu radikaller 0_2 varlığında hızla şeker peroksil radikallerine dönüşürler ve dehidratasyon, C-C bağlarının kopması, yeniden düzenlenme gibi bir seri reaksiyonla karbonil bileşiklerini oluştururlar. Deoksiriboz radyasyona maruz bırakıldığında karbonil ve dikarboniller oluşur. Deoksiriboz türevli radikallerin DNA'da abazik bölge oluşumuna zincir kırılmalarına yol açtığı saptanmıştır (78).

Birçok karbonhidrat gibi 2-deoksiriboz da Fe^{+2} bağlanma özelliğine sahip olduğundan Fenton reaksiyonu sırasında oluşan 'OH radikallerinin özellikle 2-deoksiriboz üzerine etkisi vardır. Buna karşın Cu^{+2} iyonlan özellikle DNA'nın guanin-sitozince zengin bölgelerine bağlanır ve guaninin H_20_2 ile reaksiyonlaşması sonucunda guanin baz hasarı oluşur (89).

Nükleer proteinlerin de radikallerin saldırısına uğradığı bilinmektedir. Böylece oluşan protein-türevli radikal, baz-türevli radikal ile çapraz bağlanarak DNA-protein çapraz bağlanması gerçekleşir (timin-tirozin). Bu oluşum kromatinin bozulmasına neden olur. DNA'nın onarımı, replikasyonu ve transkripsiyonu bozulur. ROS ve RNS doğrudan pürin, pirimidin bazlarına saldırdıgında bazlarda modifikasyonlar meydana gelir. Hidroksil radikalinin atak yapacağı bölgeler şekil 16'te gösterilmiştir. Örneğin 'OH radikali bir pürin olan guaninin 4, 5 veya 8 pozisyonlanndaki C atomlanna veya 4, 5, 6 pozisyonlanndaki C atomlarına katılarak çeşitli ürünler oluşturur (Şekil 17) (90).



Şekil 16: Hidroksil radikalinin atak yapacağı bölgeler

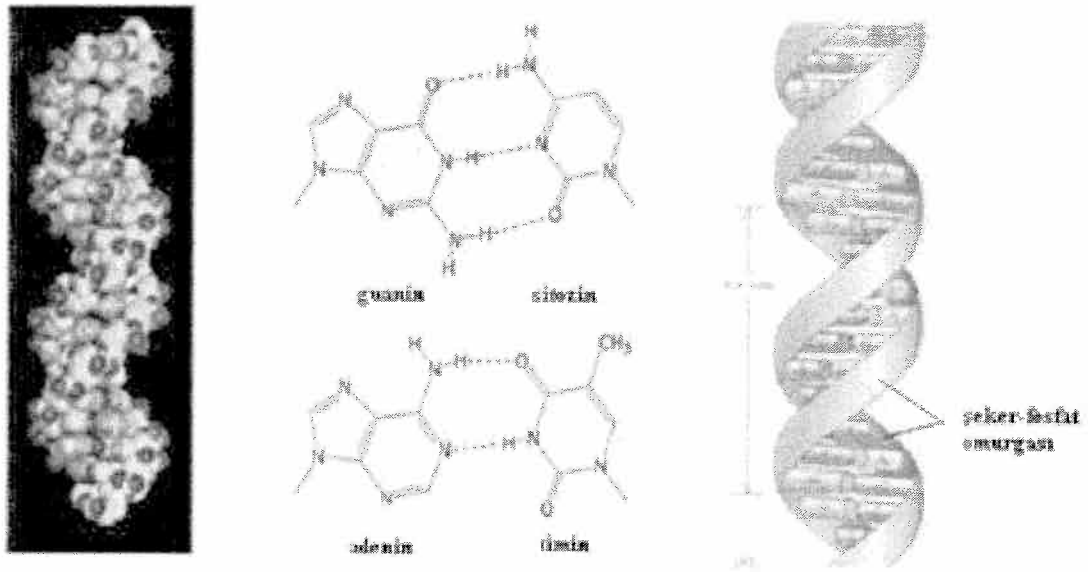


Şekil 17: Hidroksil radikalinin guanin ile reaksiyonu

DNA'nın oksidasyonu ile oluşan baz modifikasyonları Şekil 17'de görülmektedir. Bu baz modifikasyonlarından en fazla bilinen ve üzerinde en çok çahşılanı 8-OHdG'dir.

2.10.1. 8-OH-Guanin oluşumu

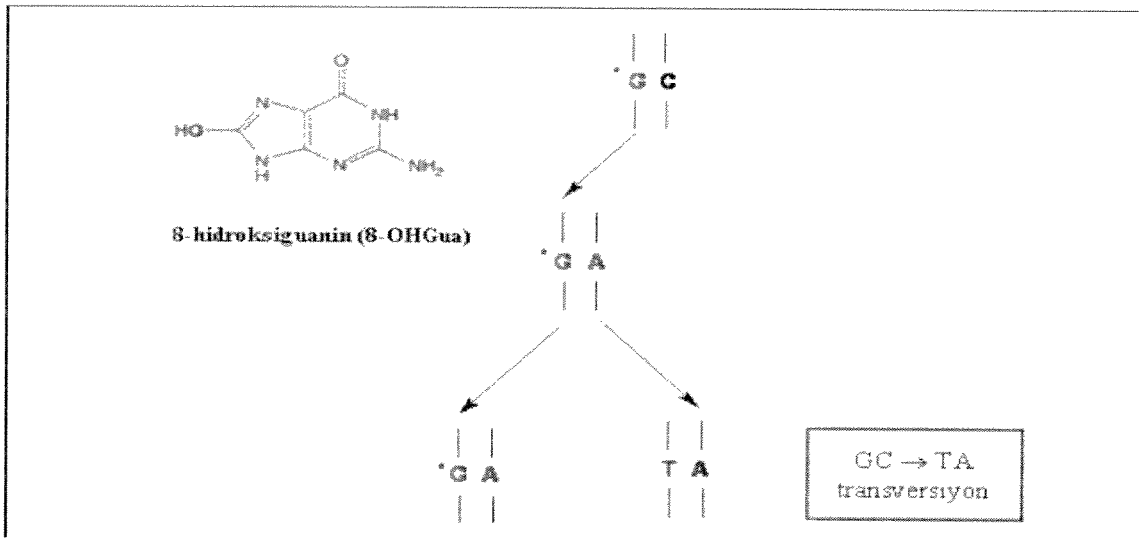
Cu^{+2} iyonlan en çok G-C'ce zengin bölgelerde bulunduğundan, en fazla oksidatif hasara maruz kalan baz guanindir. Bu iyonların polianyonik karakterde olan DNA'nın özellikle guanin bazlarına yüksek afinite ile bağlandığını ve H_2O_2 ile etkileşime girerek DNA hasarını başlattığı gösterilmiştir. Bu nedenle en yaygın olarak ölçümlenen baz hasarı 8-OHdG'dir (91). DNA'da normal baz eşleşmesi Guanin-Sitozin, Adenin-Timin'dir (Şekil 18).



Şekil 18: Uygun bazların hidrojen bağıyla eşleşmesi

8-OHdG içeren DNA'mn, *in vitro* DNA sentezi sırasında bir kalıp olarak kullanıldığı zaman yanlış okumaya ve **GC—TA** mutajenezine yol açtığı gösterilmiştir (81).

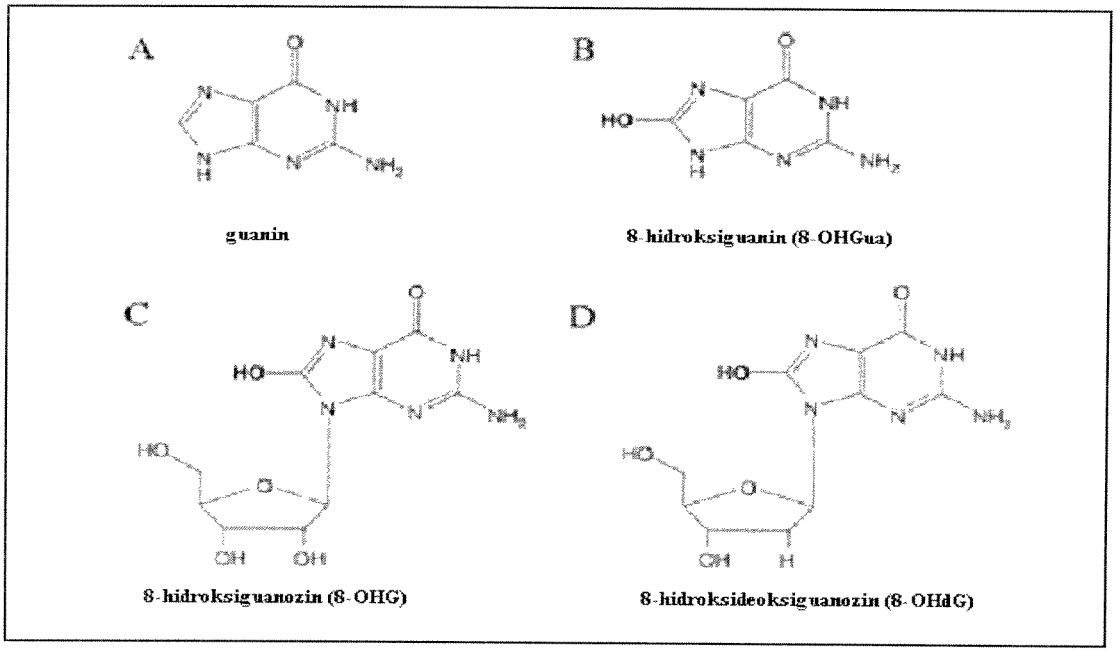
DNA baz modifikasyonları, doğrudan ROS/RNS etkisi ile veya DNA replikasyonu ya da DNA hasarının onarımı sırasında oluşarak mutasyona yol açabilirler. Timin glikol oluşumu DNA replikasyonunu kuvvetli bir şekilde bloke edebildiği gibi timin glikol önemli bir oranda yine doğru olarak adenin ile hidrojen bağı yaparak GC -> TA transversiyon mutasyonuna neden olur (92) (Şekil 19, Şekil 20).



Şekil 19: Hasarlı bazın yanlış eşleşmesi

8-OH-Ade (8-hidroksiadenin), büyük oranda timin ile eşleşirken düşük oranda guanin ile yanlış eşleşme yapabilir. Pürin halkasının açılması ile oluşan FAPyG, FAPyA lezyonları DNA replikasyonunu bloke ederek mutajenik etki gösterirler (93).

Oksidatif hasarın neden olduğu mutasyonlar, genin konformasyonu ve baz dizilimi, onarım etkinliği, geni replike eden DNA polimerazın türü ve polimerazların doğru kopyalamasını etkileyebilecek olan çevre DNA'nın konformasyonu gibi birçok faktörlerden etkilenir (93).



Şekil 20: Guanin'den modifiye baz olan 8-OHdG'nin oluşumu

2.11. Antioksidan Savunma Sistemi

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipit, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar denir. Radikal tarafından oluşturulan hasar durumunda devreye giren savunma sistemleri bulunmaktadır (78).

Antioksidanlar etkilerini: toplayıcı etki, bastırıcı etki, zincir kırıcı etki, onarıcı etki şeklinde gösterirler. Antioksidanlar genelde enzimatik antioksidanlar, antioksidan proteinler, düşük molekül ağırlıklı antioksidan maddeler ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak değerlendirilir (78).

Enzimatik antioksidanlara, SOD (Süperoksit dismutaz), Katalaz, Glutatyon peroksidaz, Glutatyon-S-transferazlar örnek verilebilir. Bakır, çinko, mangan, demir içeren süperoksit dizmutazlar vardır. CuZn-SOD, süperoksitin H_2O_2' e dönüşmesini sağlar (78).

Katalaz (H_20_2 oksidoredüktaz), hücre içinde bulunur, hidrojen peroksiti yıkan enzimlerden biridir. Hidrojen peroksitin su ve oksijene dönüşümü reaksiyonunu katalizler. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px); Se GSH-Px aşırı H_20_2 varlığında GSH'un GSSG'a oksidasyonunu katalizler. Bu arada hidrojen peroksit de suya dönüştürülür. Glutatyon-S-transferaz (GST), özellikle lipit peroksitlerine karşı antioksidan etkinlik gösterirler (78).

Antioksidan proteinlere, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, albumin, haptoglobin, ve hemopeksin antioksidanlar örnek verilebilir.

Düşük molekül ağırlıklı antioksidan maddelere, GSH, NAD(P)H, askorbat, ürat, bilirubin, mukus, α-Tokoferol ve β-Karoten örnek verilebilir (78).

Enzimatik olmayan antioksidanlara ise E (alfa tokoferol) ve C (askorbik asit) vitaminleri örnek verilebilir. Bunlar "eksojen antioksidanlar" olarak da bilinir (78).

2.12.Oksidatif Hasarın Onarımı

Aerobik organizmaların, mutasyonlardan korunabilmeleri ve yaşamlarını devam ettirebilmeleri için DNA onarım enzimlerinin doğru fonksiyon yapmaları mutlaka

gereklidir. DNA'sı hasarlı olan hücreler, bölünmelerini genellikle onarım tamamlanıncaya kadar durdurarak kendilerini korurlar (94).

DNA polimeraz enzimlerinin hata düzeltici fonksiyonları da bulunduğundan, doğru kopyalama yapmalarına rağmen bazı hatalar oluşabilir ve "mismatch onarım" gerekebilir. Aynca spontan oluşan depürinasyon/deaminasyonların da onarımı gerekir. Tüm hücrelerde oluşan ROS ve bazı hücrelerde oluşan RNS, DNA'da mutajenik potansiyeli olan modifikasyonlara neden olurlar ve bunların da onarımı gerekir. DNA prekürsörleri de (dATP, dGTP, dTTP ve dCTP) oksidatif hasara maruz kalabilir. Örneğin ROS'un etkisi ile 80H-dGTP oluşabilir ve bu oluşum DNA polimerazların hatalı fonksiyonları sonucunda DNA'ya katılabilir. Aynca DNA'da karsinojen katılma ürünleri varsa bunların da onarımı gerekir. DNA'nın çift sarmal yapıda olmasının bir avantajı, zincirlerden birinin hasarlı olması durumunda diğer sağlam zincirdeki bilginin doğru olarak kodlamada kullanılabilmesidir. Doğru bilgi kodlanamayacağından çift zincir hasarları daha önemlidir. Buna ilaveten çift sarmal yapıdaki DNA bazları hasar etkenlerine daha az maruz kalır ve daha az sayıda depürinasyon/deaminasyona uğrar (94).

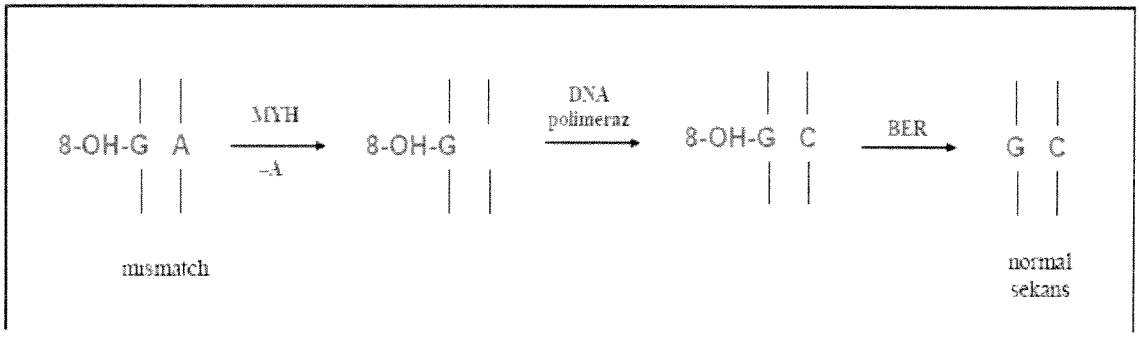
DNA'da yanlış eşleşmiş, okside olmuş, deamine olmuş ve karsinojenler ile katılma ürünü oluşturmuş bazların onarımında 4 ayrı mekanizma vardır (78).

2.12.1.Mismatch onarım

Bu onarımda doğru bilgi taşıyan zincir kalıp olarak kullanıldığından onarım sistemi, kalıp ile yeni sentezlenen yanlış eşlenmiş zinciri birbirinden ayırt etmek durumundadır. Hücre bu ayrımı kalıp DNA'daki CH_3 gruplarını işaretlemek suretiyle yapar (78,94).

E. colide "mismatch" onarım sisteminde, zincirin belirlenmesi ve onarımında görevli en az 9 protein komponenti bulunur. Zincirin belirlenmesi, 5' GATC dizilimi içinde yer alan bütün A'leri N-6 pozisyonda metilleyen Dam metilaz enziminin aktivitesine bağlıdır. Replikasyondan hemen sonra, çok kısa bir süre içinde "kalıp zincir" metillenmiş duruma geçer. Fakat henüz sentez edilen zincir metillenmemiştir. Yeni sentezlenmiş zincirde GATC diziliminin bu geçici metillenmemiş durumu zincirin belirlenmesine olanak sağlar. Replikasyon sırasında oluşmuş ve GATC dizilimine yakın yanlış eşleşmeler, kalıp zincirdeki bilgiye göre onarılır. Onarım GATC diziliminde

guaninin 5' ucundan DNA'nın koparılması, çeşitli enzimlerle lezyonun hemen ötesindeki bir segmentin çıkarılması, oluşan boşluğun kalıp zincire göre doldurulması ve nick'in yapıştınlması basamaklarını içerir (Şekil 21), (78,94).



Şekil 21: Mismatch onarım mekanizması

Her iki zincirdeki GATC dizilimi metillenmiş ise onarım azdır. Eğer zincirlerin her ikisi de metillenmemiş ise onarım olur ancak zincirlerin hiç birisi kalıp olarak kullanılamaz. Metilasyon ile yönlendirilen "mismatch" onarım sistemi metillenmiş GATC diziliminden 1000 baz uzaklıkta olan yanlış eşleşmeleri onarır. GATC diziliminin, kendilerinden oldukça uzakta olan yanlış eşleşmiş lezyonları hangi mekanizma ile yönlendirdikleri tam olarak anlaşılmamakla birlikte ilgili proteinler *E.coli*den saflaştırılmış ve onarım *in vitro* olarak gerçekleştirilmiştir (78,94).

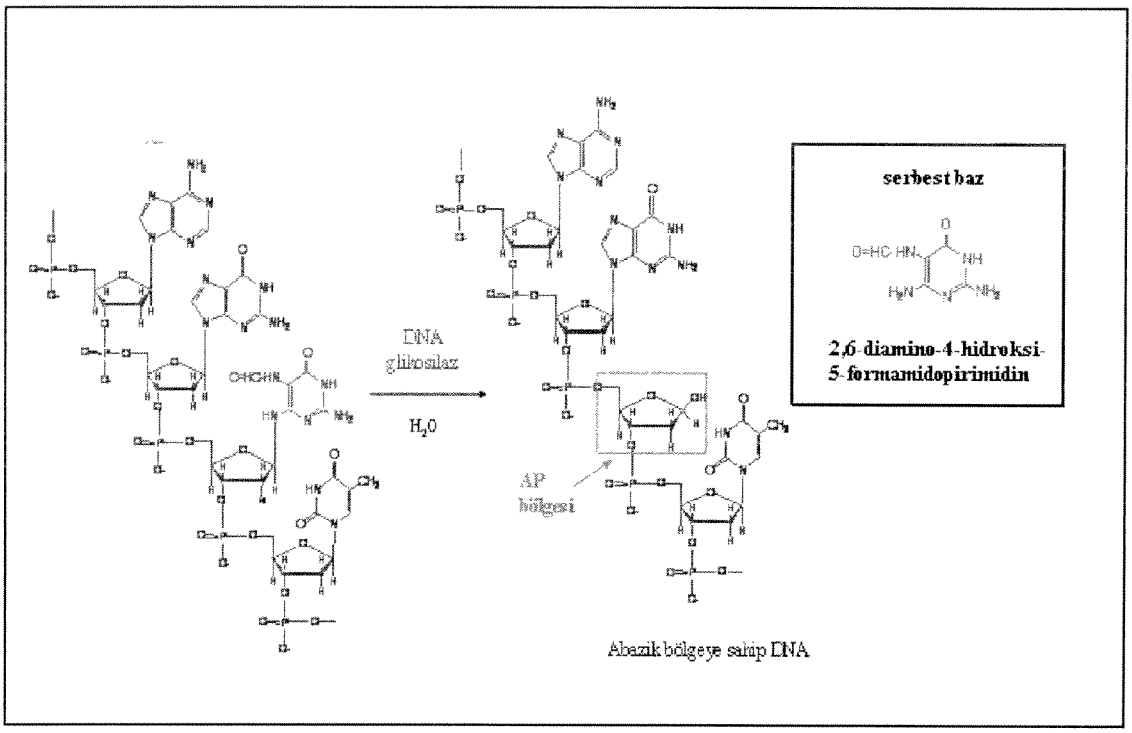
"Mismatch onarım" sisteminde tek bir DNA lezyonunun onarımı için, GATC dizisinden 1000 bazlık bir bölümün koparılması, aynı uzunlukta bir segmentin yerleştirilmesi ve çok sayıda dNTP gerektiğinden, onarım, enerji açısından çok pahalı bir işlemdir. Bu da hücre içi DNA onarımının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Bu sistem ile tüm yanlış eşleşmiş lezyonlar tanınıp onarılabildiği halde onarım tam yapılamaz. G-T lezyonları diğerlerine göre özellikle çok daha etkin bir şekilde onarıldığı halde C-C lezyonlarının onarımı daha az yapılır (78,94).

2.12.2. Baz çıkararak onarım

Bu tip onarım sistemi, hasarlı bazın doğrudan doğruya uzaklaştırılmasıdır. Spesifik DNA-glikosilaz enzimleri anormal baz ile şeker-fosfat arasındaki N-glikozid bağını hidroliz eder. Böylece DNA'da abazik bölgeler oluşur (Şekil 22). AP bölgeleri

mutajeniktir, transkripsiyonu ve replikasyonu engeller. AP bölgeleri DNA'dan kendiliğinden baz kaybı ile de oluşur (78,94).

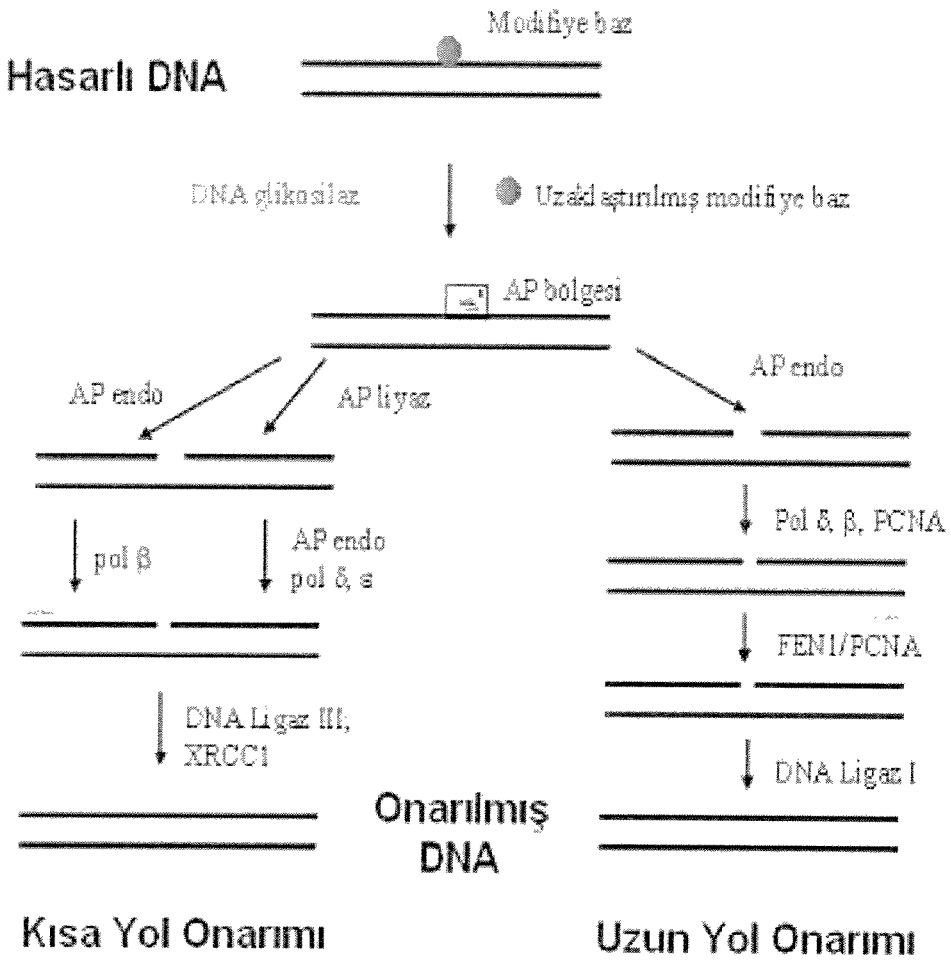
Hücrelerde, birçok özgün DNA glikosilaz enziminin görevi, sitozinden kendiliğinden deaminasyon ile oluşan urasili uzaklaştırmaktır. Bu enzimin özgünlüğü çok yüksek derecededir, yani RNA'dan urasil bazını uzaklaştırmaz, sadece DNA molekülüne özgüdür. Sitozinden deaminasyon ile urasilin meydana gelmesi ve urasil glikosilazın varlığı; DNA'nın urasil yerine neden timin içerdiğini açıklayan ve uzun süre nedeni anlaşılmayan bir gerçektir (78,94).



Şekil 22: DNA glikozilazın etkisi

Hem bakterilerde *(E.coli'de* FpG proteini) hem de memeli hücrelerinde bulunan Fapy glikosilaz enziminin görevi ise DNA'nın oksidatif baz hasar ürünlerinden olan 8-OHdG ve FapyG'i DNA'dan uzaklaştırmaktır (78,94).

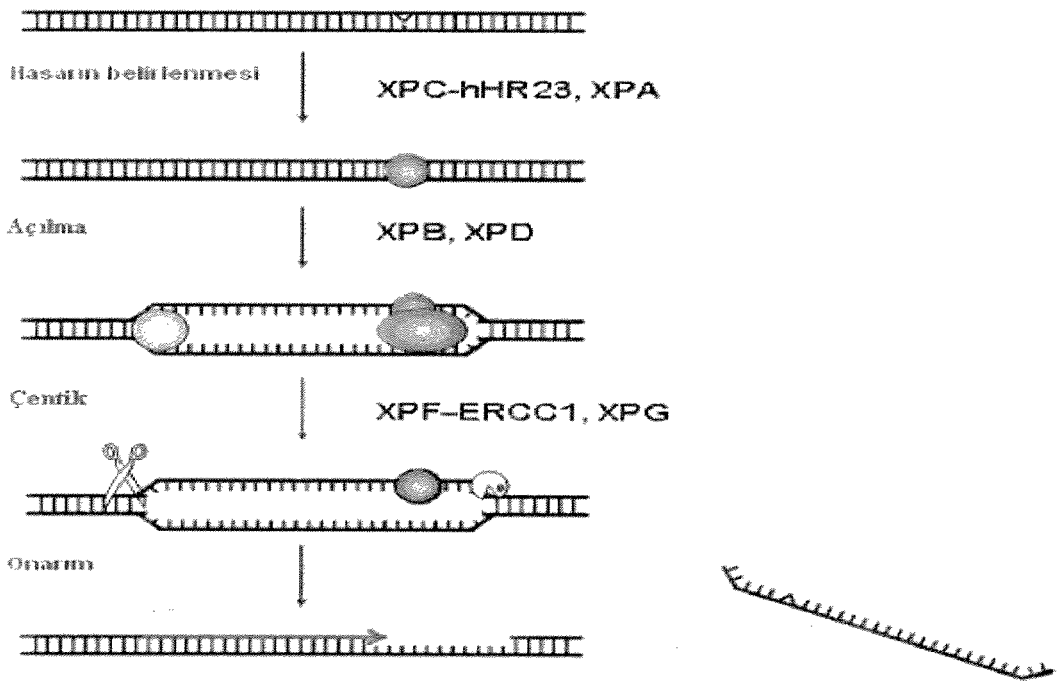
Hücrelerde bulunan tüm DNA glikosilazlar, yüksek derecede özgünlük göstererek hasarlı bazı tanır ve bazı koparark AP bölgeleri oluştururlar. Onarım, AP bölgelerine doğrudan doğruya bazın konması şeklinde gerçekleşmez, geride kalan deoksiriboz 5'fosfat AP endonükleaz ile uzaklaştırılır. Oluşan bir nükleotidlik boşluk ise DNA polimeraz ile doğru kodlanıp sentezlenir ve nick yapıştırılır (Şekil 23), (78,94).



Şekil 23: Baz çıkarma onarım mekanizması

2.12.3. Nükleotid çıkararak onarım

Ultraviole ışına maruz kalmış DNA'da oluşan pirimidin dimerleri ya da yanlış eşleşmiş DNA bazları, ATP bağımlı "excinuclease" komleksi tarafından kesilir. *E.coli'de* uvrA, uvrB, uvrC genlerinin kodladığı ABC "excinuclease" enzimi görev yapar. Bu enzim hasar görmüş DNA'yı, hasarın 5' ucundan 8 baz ve 3' ucundan 4 baz sonra olmak üzere 2 ayrı pozisyonda keser. İstenmeyen baz oligonükleotid yapısı içinde uzaklaştırılır ve bir boşluk oluşur. DNA polimeraz sağlam zincirdeki bilgiyi kullanarak DNA'yı sentezler. Yeni sentezlenen DNA parçası mevcut DNA zincirine DNA ligaz enzimiyle yapıştırılır (Şekil 24), (78, 80, 94).



Şekil 24: Nükleotit çıkararak onarım mekanizması (NER)

2.12.4. Doğrudan onarım

DNA'da istenmeyen değişiklikleri doğrudan uzaklaştırmaya ait bazı örnekler bilinmektedir. DNA fotoliyaz enziminin ışık ile oluşan siklobütan pirimidin dimerlerini, baz veya nükleotidi uzaklaştırmadan onarması örnek olarak gösterilebilir (78,80,94).

Işık ile indüklenen bir reaksiyonla oluşan pirimidin dimerleri, absorbe ettikleri ışığın enerjisini kullanan fotoliyaz enzimleri tarafından onarılmaktadır. *E. coli* fotoliyaz enzimi iki kromofor içermektedir. Bunlardan biri folat diğeri $FADH_2$'dir. Uyarılmış $FADH_2$ bir elektronunu pirimidin dimer radikali oluşur. Bu yapı istikrarlı olmadığından monomerik pirimidine hızla dönüşür ve bu şekilde pirimidin dimerleri doğrudan onarılmış olur (78,80,94).

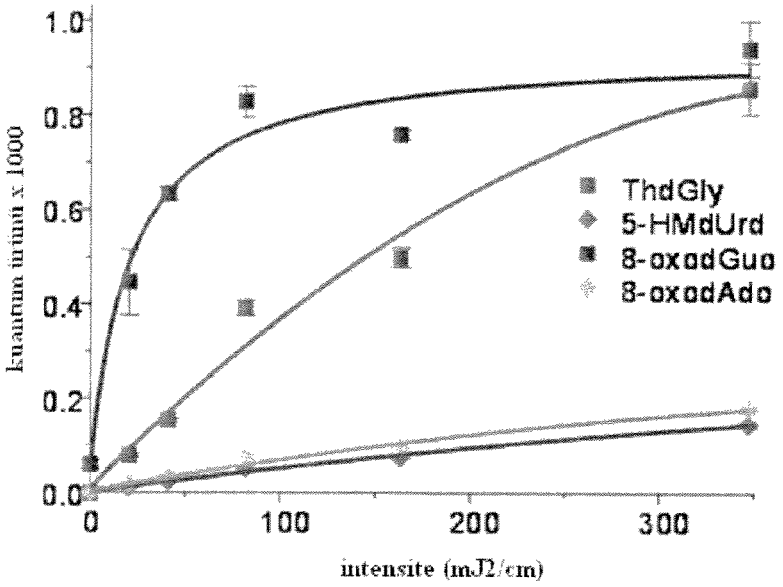
Bir diğer örnek ise DNA guaninin alkilleyici ajanlarla metilasyona uğraması ile oluşan, mutajenik bir lezyon olan O^6- metil guanin onarımıdır. Bütün türlerde bulunan bir enzim olan O^6- metil guanin DNA transferaz, aktif bölgesindeki sisteine O^6- metil grubunu transfer eder. Böylece kendisini inaktive ederken DNA'yı onarır. O^6- metil guanin DNA metil transferaz enzimi tek bir metil grubunun transfer işlemini yaptıktan sonra inaktive olan bir enzim proteini olduğundan intihar enzimi olarak tanımlanır (94).

İnsanlar da dahil olmak üzere, bütün aerobik hücrelerden izole edilen DNA'da düşük düzeylerde hasarlı baz bulunması, onarım enzimlerinin modifiye bazların hepsini uzaklaştıramadığını düşündürmektedir. Gerçekten de Xeroderma Pigmentosum hastalığında nükleotid excision onarımında eksiklikler saptanmıştır. En sık rastlanan kalıtımsal kanserlerden olan non-polipozis kolon kanserinde mismatch onarımda eksiklik saptanmştır. Bloom's sendromunda eksikliğin nicklerin kapatılmasının çok yavaş ilerlemesinden kaynaklandığı belirlenmiştir. Nadir görülen bu hastalıklar DNA'da onarım mekanizmalarının mutlaka gerekli olduğunun kanıtıdır (78,80,94).

ROS/RNS'nin, DNA'da hasar oluşturabildiği gibi, onarım enzimlerini de inaktive edebileceği ileri sürülmektedir (78,80,94).

2.13. DNA Hasarının Klinik Önemi

Oksidatif stres; kardiyovasküler sistem patolojileri; aterosklerozis, iskemi-reperfüzyon injürisi, genetik ve metabolik bozukluklar; kronik granülomatöz hastalık, diabetes mellitus, Down sendromu, yaşlanma, otoimmun hastalıklar, kanser, mesane, bağırsak, göğüs, kolorektal, karaciğer, özofagus, akciğer, deri, prostat, lösemi, enfeksiyöz hastalıklar; *H. pylori,* hepatit, AIDS, pnömoni, malarya, influenza virüsü, allerjik patolojiler; bronşial asthma, aspirin intoleransı, gıda intoleransı, ilaç allerjileri ve toksisiteleri, nörodejeneratif hastalıklar; Alzheimer hastalığı, amyotrofik lateral sklerozis, Parkinson hastalığı, prion hastalığı, huntington hastalığı, allerjik ensefalomyelit, oftalmik patolojiler; katarakt, glokom gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (95,96) (Şekil 25).



Şekil 25: Hasara en fazla maruz kalan baz 8-OHdG

İnsanlar dahil olmak üzere, bütün aerobik hücrelerden izole edilen DNA'da düşük düzeylerde hasarlı baz bulunması, onarım enzimlerinin modifiye bazların hepsini uzaklaştıramadığını düşündürmektedir (95,96).

Geçekten de Xeroderma Pigmentosum hastalığında NER' de eksiklik saptanmıştır. En sık rastlanan kalıtımsal kanserlerden olan kolon kanserinde mismatch onarımda eksiklik saptanmıştır. Bloom's sendromunda eksikliğin, çentiklerin kapatılmasının çok yavaş ilerlemesinden kaynaklandığı belirlenmiştir. Nadir görülen bu hastalıklar DNA'da onarım mekanizmalarının mutlaka gerekli olduğunun kanıtıdır (80).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada; nazal polipozisli hastalarda kronik hipoksiye bağlı gelişen oksidadif stres sonucu, hücresel düzeyde meydana gelen DNA hasarı ürünü, 8OHdG ve hücre duvarı lipit peroksidasyon ürünü malondialdehit düzeyinin tespiti, değerlendirilmesi ve normal populasyon arasındaki ilişkiyi araştırmak için; Şubat 2009 ile Ekim 2009 tarihleri arasında Ezurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi K.B.B. Polikliniğine burun tıkanıklığı yakınması ile başvuran, anamnezinde bilinen sistemik hastalığı veya sürekli ilaç kullanımı gerektiren bir tanısı olmayan, yapılan kulak burun boğaz ve baş boyun muayenesinde bilateral multipl nazal poliplerin varlığı dışında patoloji tesbit edilmeyen hastalardan, sinonazal polipozis tanısını endoskopik olarak alan ve histolojik inceleme sonucunda polip olduğu kesinleşen hastalar incelendi. Endoskopik muayene için Karl-Storz®'un 4 mm rijid 0 ve 30 derecelik teleskopları kullanıldı. Hastalar arasında standardizasyonu sağlamak amacıyla sinüslere yönelik geçirilmiş operasyon veya maksillofasiyal travma anamnezi olan, paranazal sinüslerde veya nazal kavitede tümör tespit edilen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Yaşları 18- 40 arasında değişen toplam 100 kişi çalışmaya dahil edildi. Bunların 50'si hasta grubu, 50'si kontrol grubundan oluşmaktaydı. Çalışmada nazal polipozis tanısı konmuş 50 hastadan ve 50 gönüllü kontrolden 2 ml tam kan ve 5 ml spot idrar örnekleri alındı. Alınan tam kan ve idrar örneklerinden DNA oksidasyonu ve MDA analizleri yapıldı.

Çalışmamızdaki istatistiksel analiz; SPSS 11.0 paket bilgisayar istatistik programındaki student t testi ve non-parametrik mann-whitney U testi kullanılarak yapıldı.

Lökositten DNA İzolasyonu

Alınan 2 ml tam kan örneğine 3 ml RBC lysis buffer eklendi ve hafifçe alt üst edilerek karışması sağlandı, 5 dakika +4 C^{0} bekletildi. 3500 rpm de 5 dk. santrifüj edildi. Bunun amacı eritrositleri hemoliz etmektir. Santrifüj ettikten sonra elde edilen süpernatant atılır ve altta bulunan beyaz pellet tüpün dibine hafifçe vurularak kaldırılır. Elde edilen pelletin üzerine üzerine 0.1 ml % 10 luk SDS, 40 mikrolitre proteinkinaz K ve 1.9 ml WBC lysis buffer eklenerek 65 ^{0}C su banyosunda 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon işleminden sonra tüpe 0.8 ml 9.5 M 'lık amonyum asetat ilave edildi. Alt üst edilerek iyice karıştırıldı. 3500 rpm de santrifüj edilerek proteinler çöktürüldü.

Süpernatant kısmı dikkatlice alınarak temiz bir tüpe aktarıldı. Süpernatantın üzerine %99 luk etilalkol eklendi. Etil alkol eklendikten sonra tüpün kapağı hemen kapatılarak tüp alt üst edildi ve DNA'nın yoğunlaşması sağlandı. Yoğunlaşan DNA steril bir pipet ucuyla alınarak içerisinde 0.2 ml %70 lik etil alkol bulunan ependorf tüpe aktarıldı (97).

DNA hidrolizi

Elde edilen DNA örneklerine %66 lık 0.5 ml formik asit ilave edildi ve 150 C^0 de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra tüpler hemen soğutuldu ve -80 C^0 de formik asit uzaklaştırılana kadar bekletildi. Daha sonra numunelerin üzerine 0.5 ml ultra saf su eklenerek HPLC sistemine verildi (98).

Lökosit DNA bazları için HPLC analizi (106)

Analizler Erzurum Atatürtk Üniversitesi Biyokimya Anabilim dalı araştırma laboratuarında bulunan Agilent 1100 modüler sisteminde yapıldı.

Kromotografik koşullar

Sabit Faz (kolon): C18 (250 mm × 4.6 mm × 4.0 μm, Phenomenex, CA)

Mobil Faz*:* 20 mM sodium citrate/17 mM acetate buffer (pH 3.01)/methanol (9:1, v/v)

Akış hızı: 1ml/dk.

Basınç: 90 bar

Kolon sıcaklığı: 25 C^0

Dedektör: +0.85 V (Elektirokimyasal Dedektör HP 1049A)

İdrar DNA için HPLC analizleri. (100)

Kromotografik koşullar:

Sabit Faz (kolon): C18 (250 mm × 4.6 mm × 4.0 μm, Phenomenex, CA)

Mobil Faz*:*50 mM K_2HPO_4 (pH 4.0)/10% MeOH

Akış hızı: 1ml/dk

Basınç: 105 bar

Kolon sıcaklığı: 25 C^0

Dedektör: +0.60 V (Elektirokimyasal Dedektör HP 1049A)

İdrar ve Plazmada MDA analizi

50 µl idrar ve plazma örneğine 0.75 ml 0. 44 M H_3PO_4 eklendi. Daha sonra 42 nM 0.25 ml Tiyobarbitürik asit ve 0.45 ml ultra saf su eklendi. Karışım 60 dakika kaynar su banyosunda inkübe edildi. Karışımın üzerine alkali metanol eklendi. Örenekler 2500 g de 3 dakika santrifüj edildi ve süpernatant kısmı temiz tüplere aktarılarak HPLC sistemine verildi.

Kromotografik koşullar:

Sabit Faz (kolon): (5 µm, 4.6 x 150 mm, Eclipse VDB- C18. Agilent)

Mobil Faz: 50 mM phosphat buffer pH 6.8 and HPLC grade methanol (40:60)

Akış hızı: 0.8 ml/dk.

Basınç: 80 bar

Kolon sıcaklığı: 25 C^0

Dedektör: Emilsiyon dalga boyu: 551 nm Eksitasyon dalga boyu: 527 nm (Florasan dedektör)

BULGULAR VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Yaşları 18-40 arasında değişen toplam 100 kişi çalışmaya dahil edildi. Bunların 50'si hasta grubu, 50'si kontrol grubundan oluşmaktaydı. Çalışmada nazal polipozis tanısı konmuş 50 hastadan ve 50 gönüllü kontrolden 2 ml tam kan ve 5 ml spot idrar örnekleri alındı. Alınan tam kan ve idrar örneklerinden DNA oksidasyonu ve MDA analizleri yapıldı.

Tablo 9: Biyokimyasal Sonuçlar

	Ortalama ± SD	
	Hasta Grubu (n= 50)	Kontrol Gurubu (n=50)
8-OHG/G10^6(Lökosit DNA)	2.09±0.29*	0.69±0.28*
8-OHG/G10^6(İdrar örneği)	2.23±0.53*	0.56±0.24*
MDA µmol/L (Serum örneği)	4.15±1.25*	2.7±0.51*
MDA µmol/L (idrar örneği)	3.91±1.2*	2.4±0.33*

*. İstatistiksel olarak $p<0.001$ değerinde anlamlı.

Hasta ve kontrol grubundan alınan kan ve idrar örneklerinde ölçülen sekizhidroksideoksiguanin ve malondialtehit düzeyleri istatistiksel olarak $p<0.001$ olduğundan dolayı hasta grubunda anlamlı derecede artmış olduğu gözlendi.

Tablo 10: Hasta grubu için korelasyon

	R Değerleri	
	MDA µmol/L (Serum örneği) (n=50)	MDA µmol/L ((idrar örneği) (n= 50)
8-OHG/G10^6(Lökosit DNA)	0.568 **	0.829*
8-OHG/G10^6(İdrar örneği)	0.921**	0.789*

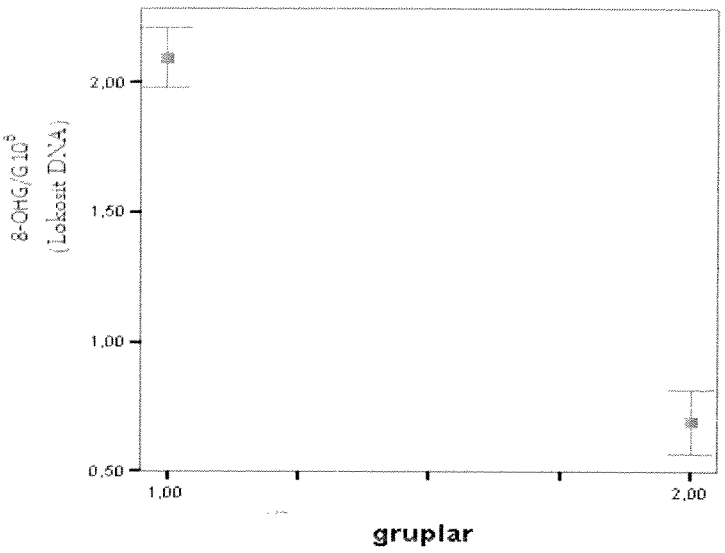
*. İstatistiksel olarak $p<0.05$ değerinde anlamlı

**. İstatiksel olarak $p< 0.01$ değerinde anlamlı

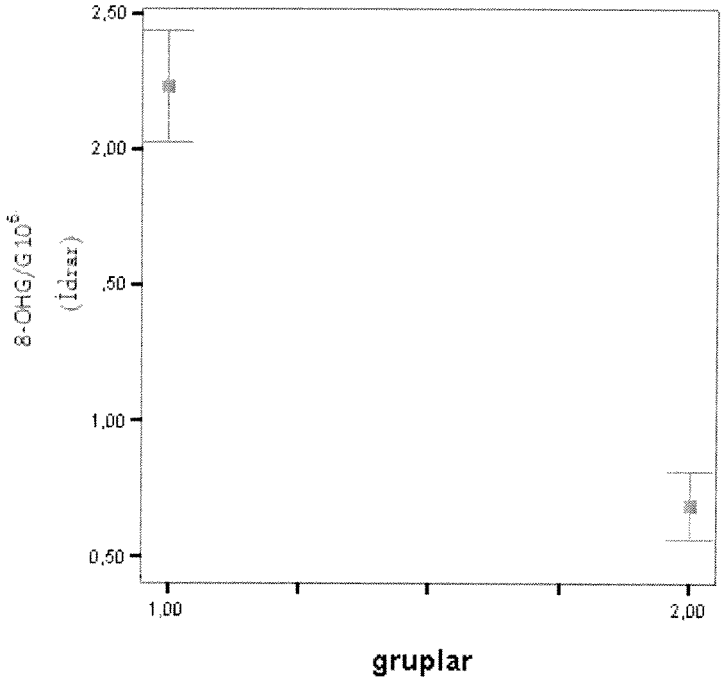
Hasta grubundan alınan kan örneklerinde ölçülen sekizhidroksideoksiguanin ve malondialtehit düzeyleri, istatistiksel olarak $p<0.05$ olduğunundan dolayı, hasta grubunda sekizhidroksideoksiguanin ve malondialtehit kan düzeyleri arasında pozitif korelasyonun olduğu gözlendi.

Hasta grubundan alınan idrar örneklerinde ölçülen sekizhidroksideoksiguanin ve malondialtehit düzeyleri, istatistiksel olarak $p<0.01$ olduğunundan dolayı, hasta grubunda sekizhidroksideoksiguanin ve malondialtehit idrar düzeyleri arasında pozitif korelasyonun olduğu gözlendi.

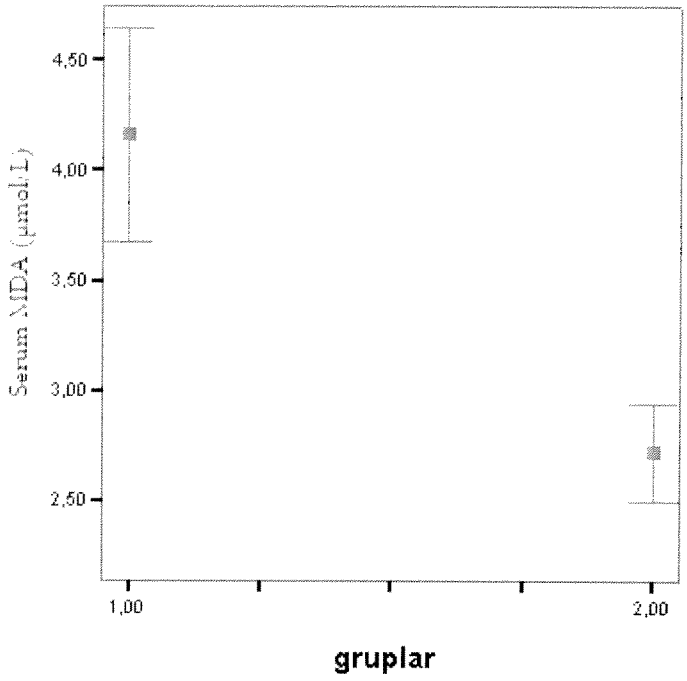
Tablo 11: 8-OHG/G10^6(Lökosit DNA)'nin hasta ve kontrol grubundaki kandaki düzeyi



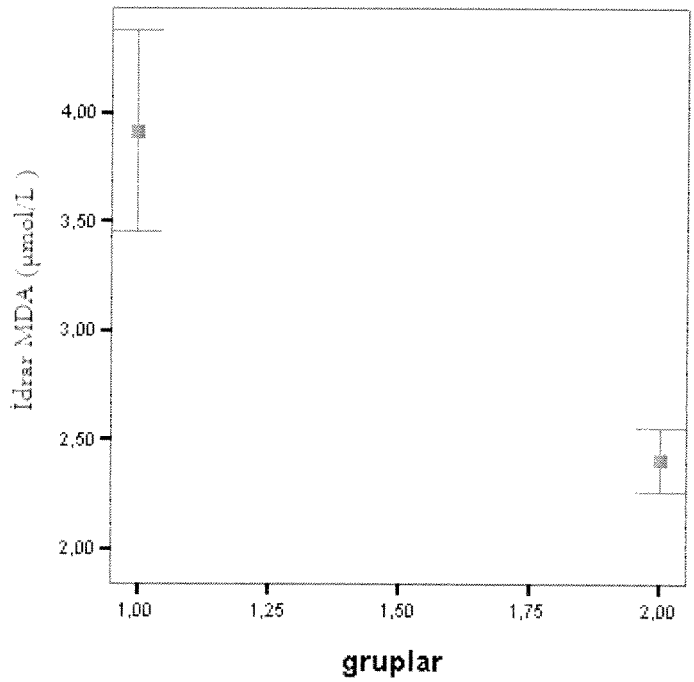
Tablo 12: 8-OHG/G10^6(idrar)'nin hasta ve kontrol grubundaki idrardaki düzeyi



Tablo 13: MDA µmol/L (Serum örneği) 'nin hasta ve kontrol grubundaki kandaki düzeyi



Tablo 14:MDA µmol/L (İdrar örneği) 'nin hasta ve kontrol grubundaki idrardaki düzeyi



TARTIŞMA

Nazal polipozis; nazal poliplerin bilateral görüldüğü, astım, allerji, aspirin ve diğer nonsteroid antienflamatuvar ilaç intoleransının eşlik ettiği, lokal veya sistemik immün mekanizma bozuklukları ile birlikte olabilen, kronik, rekürren ve enflamatuvar bir hastalıktır (1,2,3).

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniklerine; burun tıkanıklığı şikayeti ile başvuran hastaların, önemli bir kısmını nazal polipozisli kişiler oluşturmaktadır. Son yıllarda BT ve endoskopinin tanı ve tedavide sağladığı olanaklarla, nazal polipozis konusundaki bilinmeyenler aydınlatılmaya başlanmıştır. Böylece nazal hastalıkların tedavi seçenekleri de artmıştır.

Nazal polipozisli hastalarda yapılan çalışmalarda; çoğunlukla etyopatogez ve tedavi ile ilgili konular üzerinde odaklanmış, özellikle lipit ve DNA'daki oksidatif değişimler ise çok az incelenmiştir. Bu nedenle çalışmamızda, nazal polipozisli hastaların serum ve idrar 8-OH-dG (Sekizhidroksideoksiguanin) ve MDA (Malondialtehit) düzeyini belirleyip, oksidatif stresin DNA hasarı üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık.

Solunum yollarının başlangıcı olan burun; her biri ayrı ayrı fonksiyonu olan, koronal planda ikiye ayrılan çift yapıdan oluşur (9). Burun solunum sisteminin başlangıç kısmıdır. Buruna giren hava; uygun neme, sıcaklığa kavuşturulur ve filtre edilerek alt solunum yollarına gönderilir. Burun içindeki mukus tabakası 10-20 dakikada, sinüsler içindeki mukus tabakası 10-15 dakikada bir yenilenmektedir (10). Nazal polipozis genelde üst solunum yollarını ve paranazal sinüslerin içini doldurur. Bazen nazal kaviteden nazafarinkse sarkıp, hipofaringeal bölgeye kadar uzanan kitleler oluşturur. Soluduğumuz havanın effektif bir biçimde alt solunum yollarına ulaşmasına engel teşkil eder. Tedavi edilmediği veya hasta tarafından uzun süre fark edilmediği sürece; soluduğumuz havanın akciğerlere, oradan da dokulara ve hücre düzeyine kadar yeterli düzeyde ulaşmasına engel olmaktadır. Bu durum uzun süreli olduğunda; hücresel düzeyde doku hasarı oluşturmaktadır ve reaktif oksijen metabolitleri meydana gelmektedir. Reaktif oksijen metabolitleri en sık lipit yapılarda oluşur. Doymamış yağ asitinin alil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipit radikali meydana gelir ve oksijen ile reaksiyona girer, sonucunda lipit peroksi radikalini oluşturur. Lipit peroksi radikali diğer lipitlerle reaksiyona girer ve lipit peroksi radikallerini oluşturur. Ortamda bulunan bakır ve demir iyonları lipit peroksidasyonunu hızlandırır. Lipit radikaller yüksek

derecede sitotoksik ürünlere dönüşebilir. Bunlar arasında en çok bilinen ürün aldehit grubundan malonildealdehittir (11). Uzun süreli oksidadif stresin; hücre çekirdeğinde meydana getirdiği hasar sonucu DNA'nın guanozin kalıntısının hidroksillenmesi ile 8OHdG adı verilen DNA hasar ürünü oluşur (12,13,14). Bu ürün oluşumu ve üriner atılımı oksidatif DNA hasarını göstermede önemli bir belirteçtir (15).

Oksidatif stres basit bir şekilde; vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipit tabakasının peroksidasyonuna neden olan, serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir (101). Serbest oksijen radikallerinin (SOR), doku hasarı ve değişik hastalıkların etyopatogenezindeki rolü, son yıllarda tıpta giderek artan ilgi alanı oluşturmaktadır.

Oksijen, oksidasyon tepkimelerinde rol alması nedeniyle hücreler için vital bir fonksiyona sahiptir (102). Yüksek konsantrasyondaki oksijenin hücresel yapılar için toksik olması hücreyi risk altına almaktadır (103).

Ancak bilinmektedir ki anaerobik canlılar da dahil olmak üzere toksik etkili olan moleküler oksijen değil, tam indirgenmemiş oksijen metabolitleri ve elektromanyetik dalga oluşumuna yol açan oksijen radikalleridir (104).

Lipit peroksidasyonu; serbest oksijen radikalleri tarafından başlatılan ve zar yapısındaki çok doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidasyonunu içeren kimyasal bir otokatalitik zincir reaksiyonudur. Böylece membran zarının lipit yapısını değiştirerek hücre yapı ve fonsksiyonlarını bozar (105,106).

MDA nonenzimatik oksidatif lipit peroksitlerin parçalanması sonucu oluşan toksik etkili son ürünlerinden biridir. İkiden fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin otooksidasyonunda ve eikozanoid sentezinde serbestleşen siklik endoperoksitler MDA'nın asıl kaynağıdır (107).

Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan lipit hidroperoksitler stabil yapılıdır. Fakat organizmadaki demir ve bakır gibi metal iyonlarının kataliziyle yeniden bozularak lipit peroksidasyonunu başlatabilirler (108).

Son çalışmalarda, özellikle epitelyal hücre hasarı olmak üzere nasal polipozisteki yapısal anormalliklerin yüksek konsantrasyonda euzonofil gibi iltihabi hücreler ve bu hücrelerin ürünleriyle oluştuğu bildirilmiştir. Normal dokularla karşılaştırıldığında inflamatuar hücrelerin sayısı nazal polipozis dokularında yüksek bulunmuştur (109,110,111). Eosinofil, nötrofil, makrofaj, lenfosit ve miyofibroblastlar nazal polipozis dokularında yüksek konsantrasyonda bulunur ve bu durum yaygın serbest radikal üretimine yolaçabilir. İnflamatuar hücreler fagositoz boyunca nikotinamid

adenin dinükleotit fosfat (NADP) ile serbest radikal üretir (112,113). Ekstrasellüler ortama salınan bu toxic moleküller inflamasyonun oluşmasına direkt katkı sağlar (114).

Serbest radikallerin genel bir doku hasar mekanizması olan lipit peroksidasyonu, patolojik hadiseleri tetikleyebilir. Lipit peroksidasyonunun göstergelerinden biri MDA ölçümüdür. Son zamanlarda, sebest radikal üretimi nasal polip dokularında ölçülmüş ve serbest radikal aracılı doku hasarı nazal polipozis patogenezinde yer almıştır (115).

Doğru ve arkadaşları, nazal polip dokusunda, serbest radikal artışının hücre hasarını provake ettiğini gösteren yüksek MDA seviyelerinin olduğunu göstermiştir (115).

Dağlı ve arkadaşları, nazal polip patogenezinde oksidatif stresle alakalı güçlü delillerin olduğunu ve antioksidanların nazal polip dokusunda serbest radikal aracılı doku hasarını önlemede rol oynayabileceğini ortaya koymuşlardır (116).

Okur ve arkadaşları, nazal mukozada saptanabilen adenindeaminaz (ADA) aktivitesinin olduğunu ve hatta normal konka dokusuyla kıyaslandığında nazal polip (NP) dokusunda hem ADA aktivitesi hemde MDA seviyelerinde önemli miktarda artışların olduğunu göstermiştir (117).

Nazal reaktif oksijen türevlerinin (ROS) artışının muhtemel 2 kaynağı olabilir; epitelyal hücreler ya da inflamatuar hücreler. İnflamatuar hücreler hücre dışına salınan ve enflamasyona direkt katkı sağlayan ROS üretirler. Normal dokuyla karşılaştırıldığında NP'lilerde daha fazla sayıda inflamatuar hücre olduğu bildirilmiştir. Özellikle epitelyal hücre hasarı olmak üzere NP de yapısal anormalliklerin, yüksek miktarda eosonofil gibi inflamatuar hücrelerin ve bunların ürünlerinden kaynaklandığı da bildirilmiştir. Eosonofil, nötrofil, makrofaj, lenfosit ve miyofibroblastlar NP lerde yüksek miktarda bulunduklarından dolayı yaygın ROS üretimine sebep olabilirler. Genellikle, ROS-indüklü doku hasarı inflamasyonla yakından ilişkilidir (116).

Bir çalışmada, Norlander ve arkadaşları, sinüs mukozasında polip formasyonunun başlaması için epitelyal hattın bozulmasının şart olabileceğini göstermişlerdir (118).

Tos ve arkadaşları epitelyal hasarın polip formasyonunun başlangıcı için önemli olduğunu bildirmişlerdir (119).

Başka bir çalışmada, Wiladislavosky-Waserman ve arkadaşları, nasal polipte epitelyal hasarın sıklıkla olduğunu bildirmiştir. Fakat bunlar nasal polipte epitelyal hasarın nedenini ortaya koymamışlardır (120).

Dağlı ve arkadaşları nasal poliplerde oluşan doku hasarının serbest radikallerle ilişkili olduğunu göstermişlerdir ve aynı zamanda doku hasarının nasal polipte epitelyal hatta olabileceğini ortaya atmışlardır (116).

Doğru ve arkadaşları, artmış MDA seviyelerinin NP de kontrol mucozasından daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (115).

Dağlı ve arkadaşları MDA daki artışın NP'li hastaların kanında ve nasal polip dokusunda kontrol grubundan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (116).

Taysi ve arkadaşları NP li hastalarda artmış katalaz (CAT) aktivitesinin, azalmış lipit peroksidasyonundan dolayı doku hasarını önlemek için kompensatuar bir mekanizma olabileceğini fakat CAT aktivitesindeki tek başına artış, diğer antioksidan enzimlerin aktivitelerindeki artışa bağlı olarak desteklenmediği için artmış serbest radikallerin kurtarılmasında yeterli olamayacağını bildirmişlerdir (121).

Bizim çalışmamızda da nazal polipozisli hastalarda oksidatif strese yanıt olarak 8-OH-dGua ve MDA düzeyi (serum-idrar) kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

DEA (Demir eksikliği anemisi) ve oksidatif stres arasındaki ilişki çeşitli araştırma gruplarınca incelenmiştir. DEA'da SOR ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olmasına karşın, elde edilen sonuçlar birbirleriyle çelişkilidir (122,123,124).

Bartal ve arkadaşları (122), demir eksikliği anemisinde anlamlı olarak yüksek bulunan MDA düzeyini bu hastalarda eritrositlerin oksidanlara karşı hassasiyetinin, yani lipit peroksidasyonuna duyarlılığın arttığı şeklinde yorumlamışlar ve eritrositlerin yaşam sürelerinin kısaldığını göstermişlerdir.

Yine Vives ve arkadaşları (123), MDA ve methemoglobin oluşumunun, eritrosit lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olduğunu bildirmişlerdir.

Vural ve arkadaşları (124), yaptıkları bir çalışmada DEA'li hastalarda MDA düzeyini ölçerek eritrositlerde oksidatif hasar meydana geldiğini ve bu oksidatif hasarın eritrositlerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açtığını göstermişlerdir.

Asian ve arkadaşları (125), DEA'li hastalarda comet assay yöntemiyle lenfositlerdeki DNA hasarını incelemişlerdir. Bu çalışmada DEA'lı hastalarda oksidatif stresi ve DNA hasarını sağlıklı gruba göre artmış olarak bulmuşlar ve artmış oksidatif stres ve DNA hasarının DEA'nın patogenezinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.

Nadeem ve arkadaşları, astımlı hastalarda kontrol grubuna göre lökositlerden süperoksid anyonu üretiminin arttığını, kanda lipit ve protein oksidasyon ürünlerinin yüksek düzeyde bulunduğunu, oksidatif strese yanıt olarak glutatyon konsantrasyonunu

arttığını saptamışlardır (126). Bizim çalışmamızda da nazal polipozisli hastalarda oksidatif strese yanıt olarak 8-OH-dGua ve MDA düzeyini (kan- idrar) kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Wood ve arkadaşları (127), astımlı hastalarda lipit peroksidasyon ürünlerini yüksek olarak saptamışlardır.

Rahman ve arkadaşları (128), lipit peroksidasyon ürünlerinin plazma düzeyini, astımlı hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar, Vural ve arkadaşları (129) çalışmalarında, astımlı hastalarda MDA'nın yüksek olduğunu saptamışlardır Bizim çalışmamızda da nazal polipozisli hastalarda oksidatif strese yanıt olarak lipit peroksidasyon ürünü MDA düzeyini kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Ozaras ve arkadaşları, oksidatif stres göstergesi olan serum MDA düzeyini astımlı hastalarda sağlıklı gruba göre yüksek bulmuşlardır. Aynı hastalarda bir ay boyunca salmeterol inhaler ve fluticasone propionate inhaler kullanıldıktan sonra serum MDA düzeyini tedavi öncesine göre azalmış fakat sağlıklı gruba göre ise halen yüksek olarak saptamışlardır (130). Bu çalışma ve kendi bulgularımız, bu tür hastalarda (Nazal polipozis ve astım gibi kronik hipoksiye maruz kalındığı durumlar) inflamasyonun erken dönemde saptanıp tedavi edilmesinin büyük önemi olduğunu göstermektedir. Bu şekilde vücutta kronik değişikliklerin de önlenebileceğini düşünmekteyiz.

Nazal polipozisli hastaların oksidatif DNA hasarı arttığına göre bu gruptaki hastalara primer hastalığa yönelik tedavi ile birlikte antioksidan destek tedavisi de başka bir sorudur. Çünkü yapılan çalışmalar göstermektedir ki; nazal polipozisli hastalarda oksidatif stres göstergeleri artarken antioksidan düzeyleri azalmaktadır. Ancak primer nazal polipozis tedavisine ilaveten antioksidan tedavide ilginç bir araştırma konusu olabilir.

Kirschvink N. ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada antioksidan diyetin RAO (Rekürren hava yolu obstriksiyonu)' lu atların akciğer fonksiyonunu havayolu inflamasyonunu, oksidan- antioksidan dengeyi düzenleyerek iyileştirdiğini göstermişlerdir (131). Heaton ve arkadaşları, köpeklerde antioksidan diyetle endojen ve eksojen oksidatif DNA hasarını azalttığını gösterdiler (132,133).

Oksidatif stres DNA üzerinde zincir kırıkları, abazik bölge oluşumu (AP), şeker hasarı, DNA-protein çapraz bağlanması, pürin ve pirimidin bazlarının modifikasyonu gibi çeşitli hasarlara neden olmaktadır (88).

Zincir kırıkları, DNA onarımı sırasında nükleaz aktivitesi ile de oluşabileceğinden, her zaman oksidatif DNA hasarını göstermez. Tek zincir kırıklarında, diğer zincirdeki bilgi doğru okunarak hasarlı zincir onarıcı enzimlerle onarılabildiğinden, çift zincir kırıklarındaki hasar daha önemlidir (89).

Nükleer proteinlerin de radikallerin saldırısına uğradığı bilinmektedir. Böylece oluşan protein-türevli radikal, baz-türevli radikal ile çapraz bağlanarak DNA-protein çapraz bağlanması gerçekleşir (timin-tirozin). Bu oluşum kromatinin bozulmasına neden olur. DNA'nın onarımı, replikasyonu ve transkripsiyonu bozulur. ROS ve reaktif nitrojen türevleri (RNS) doğrudan pürin, pirimidin bazlarına saldırdıgında bazlarda modifikasyonlar meydana gelir (90).

Cu^{+2} iyonlan en çok G-C'ce zengin bölgelerde bulunduğundan, en fazla oksidatif hasara maruz kalan baz guanindir. Bu iyonların polianyonik karakterde olan DNA'nın özellikle guanin bazlarına yüksek afinite ile bağlandığını ve H_2O_2 ile etkileşime girerek DNA hasarını başlattığı gösterilmiştir. Bu nedenle en yaygın olarak ölçümlenen baz hasarı 8-OHdG'dir. DNA'da normal baz eşleşmesi Guanin-Sitozin, Adenin-Timin'dir (91).

8-OHdG içeren DNA'mn, in vitro DNA sentezi sırasında bir kalıp olarak kullanıldığı zaman yanlış okumaya ve GC—TA mutajenezine yol açtığı gösterilmiştir (81).

Oksidatif DNA baz modifikasyonları, doğrudan ROS/RNS etkisi ile veya DNA replikasyonu ya da DNA hasarının onarımı sırasında oluşarak mutasyona yol açabilirler (96,97).

Oksidatif hasarın neden olduğu mutasyonlar, genin konformasyonu ve baz dizilimi, onarım etkinliği, geni replike eden DNA polimerazın türü ve polimerazların doğru kopyalamasını etkileyebilecek olan çevre DNA'nın konformasyonu gibi birçok faktörlerden etkilenir (89,90).

Fortoul ve arkadaşları, Mexico City'de astımlı ve astımlı olmayan bireylerle yaptıkları çalışmada; astımlı bireylerde nazal epitel hücresindeki DNA kırıklarını astımlı olmayan bireylerden daha yüksek buldular. Buna karşılık, astımlı bireylerin lökositlerindeki DNA hasarını astımlı olmayan bireylerden daha az bulmuşlardır. Fortoul ve arkadaşları, bu durumu nasal epitelin hiperreaktivitesi hava kirliliğinin sistemik etkilerini önlediği ve astımlıların nazal epitel hücrelerinin DNA hasarına astımlı olmayan bireylere göre daha çok hassas olduğu için lökositlerdeki DNA hasarını daha düşük buldukları şeklinde yorumlamışlardır. Kronik inflamatuar yanıtın hava

kirliliği tarafından indüklenmesi frajilitenin artması ile sonuçlanır şeklinde yorumlamışlardır (134).

Bizim çalışmamızda ise, nazal polipozisli hastaların lökositlerindeki DNA hasarı kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Rekürren hava yolu obstruksiyonundan (RAO) etkilenmiş hayvanlar, insandaki nazal polipozise çok benzer bir durum gösterir. Oksidan-antioksidan dengenin bozulduğu bir durumdur (135). Marlin ve arkadaşları, hem endojen hem eksojen DNA hasarını RAO'dan etkilenmiş atlarda sağlıklı atlara göre önemli derecede yükselmiş bulmuşlardır. DNA zincir kırıkları sayısı ile diğer oksidatif stres göstergeleri (lipit, proteinlere ait), antioksidan düzeyler arasında önemli korelasyon saptamamışlardır. RAO'dan etkilenmiş hayvanlarda klinik remisyondada endojen DNA hasarı kontrol grubuna göre daha fazla bulmuşlardır. Bu hasar, SOR'un veya free radikallerin artmış üretimine bağlı olabilir veya onarım kapasitesinin veya antioksidan kapasitenin azalmasına bağlı olabilir (136).

Ceylan ve arkadaşları, sigara ve biomass ile ilişkili kronik obstruktif akciğer hasralığında (KOAH) kontrol grubuna göre DNA kırıklarını, lipit peroksidasyon göstergesi olan MDA düzeyini önemli derecede yüksek bulmuşlardır. DNA kırıklarını sigara ile ilişkili KOAH'da biomass ile ilişkili KOAH'a göre daha yüksek bulmuşlardır. Bu da sigara içiminin DNA hasarında önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (137).

Maluf ve arkadaşları, KOAH'lı hastalarda DNA hasarını kontrol grubuna anlamlı derecede yüksek olarak bulmuşlardır (138).

Jgxie ve arkadaşları, DNA hasarını sigara içen KOAH'lı hastalarda sigara içen sağlıklı bireylere ve sigara içmeyen sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulmuşlardır. Sağlıklı bireyler arasındada sigara içen grupta DNA hasarını daha yüksek olarak bulmuşlardır (139). Bizim çalışmamızda da nazal polipozisli hastalarda oksidatif strese yanıt olarak DNA hasarı ürünü lökosit 8-OH-dG düzeyini kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Dinçer ve arkadaşları, sigara kullanan erkeklerde kullanmayanlara göre DNA zincir kırıklarını anlamlı olarak yüksek, kan glutatyon düzeyini ise anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (140). Popp ve arkadaşları, sigara alışkanlığı ile DNA zincir kırığı sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu (141), Betti ve arkadaşları sigara kullanımının lenfositlerde DNA hasarını arttırdığını bildirmişlerdir (142). Bizim çalışmamızda da

nazal polipozisli hastalarda oksidatif strese yanıt olarak DNA hasarı ürünü lökosit 8-OH-dG düzeyi kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Nazal polipozis etyolojisinde rol oynayan bir başka faktörde çevresel faktörler ve hava kirliliğidir (143,144,145).

Schins ve arkadaşları, kömür işçilerinde oksidatif DNA hasarını kömür partiküllerine maruz kalmamış kontrol grubuna göre yüksek saptamışlardır (143).

Valverde ve arkadaşları, Mexico City'de hava kirliliğine maruziyet sonrası yaptıkları çalışmalarda şehrin güneyinde yaşayanlarda kuzeyinde yaşayanlara göre DNA hasarını lökositlerde ve nasal hücrelerde yüksek bulmuşlardır. Fakat buccal epitel hücrelerinde farklılık saptanmamıştır (144).

Calderon-Garciduenas ve arkadaşları, Mexico City'de çevre kirliliğine maruz kalmış çocuklarda kontrol grubuna göre nasal epitelde DNA kırıklarının daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Yaş arttıkça ve çevre kirliliğine maruziyetin derecesi arttıkça DNA hasarının arttığını buldular. Yazarlara göre, persistent oksidatif DNA hasarı bu populasyonda preneoplastik nasal hücrelerin büyümesiyle ve yaş arttıkça nasal neoplazmların oluşmasıyla sonuçlanabilir (145).

Oksidatif DNA hasan kanserin oluşumuna da katkıda bulunan önemli bir faktördür (146).

Invivo oksidatif DNA hasarı sürekli çeşitli enzimler tarafından onarılır ve modifiye bazlar kesilir (147). Geniş onarıma rağmen, DNA hasarı persistant olursa hasarlı nükleozidler birikebilir. Antioksidan sistemler oksidatif hasar altında yetersiz kalır ve hasarlı DNA mutasyonlara yol açar. Onkojen aktivasyonlarıyla hücreler klonal çoğalır, tümör supresör genler inaktive olur (130,148).

Ames ve arkadaşları, Collins ve arkadaşları, oksidatif DNA hasarının kanser için önemli bir nedensel faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir (149,150).

Nagashima ve arkadaşları (151), Ichinose ve arkadaşları (152) fare akciğer karsinogenesisinde, oksidatif stresin sensitif markırı olarak, oksidatif DNA hasarını kullanmışlardır. Nagashima ve arkadaşları (151), fare trakeasında egzos partiküllerine maruziyetle, 80HdG önemli artış buldular. Yazarlar, akciğer DNA'sında 80HdG birikiminin akciğer karsinogenezinde mutasyon onarım artıran önemli bir faktör olduğunu söylemektedirler.

Çalışmalarda 80HdG birikiminin cilt kanserinde (özellikle güneş ışınlarına maruz kalınması sonucu) (153), sıçanda ise karaciğer kanserinde (154) etkili olduğu gösterilmiştir.

Nazal polipozisin kanser etyolojisinde rol almadığı bilinmekle birlikte, nazal polipozisli hastalarda saptanan artmış oksidatif DNA hasarının, vücutta karsinogenezisi başlatmakta etkili olabileceği düşünülebilir. Bu konuda daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Primer nazal polipozis tedavisi solunum fonksiyonlarını normale döndürmenin dışında, DNA hasarını da azaltarak, gelecekteki olası malignitelere karşıda koruyucu olabilir.

Nazal polipozis; kronik hastalık olması, solunum sisteminde meydana getirdiği değişikliklerin kalıcı olması, oksidatif DNA hasar düzeyini sürekli artırmasından dolayı, oluşabilecek zararın minimale indirilmesi için, nazal polipozisin erken zamanda fark edilip, tedavi edilmesini zorunlu kılmaktadır.

SONUÇ

Çalışmamızın sonucundaki bulgularımızın ışığında; nazal polipozisde oksidatif DNA hasarının varlığını açıkça görmekteyiz. Nazal polipozis; kronik hastalık olması ve solunum sisteminde meydana getirdiği değişikliklerin kalıcı olması özeliğinden dolayı, oksidatif DNA hasarı düzeylerinin sürekli artmasına uygun zemin oluşturmaktadır. Oluşabilecek zararın minimal düzeyde kalabilmesi ve geriye döndürülebilmesi için, nazal polipozisin erken zamanda farkedilip tedavi edilmesini zorunlu kılmaktadır.

Nazal polipozisli hastalarda saptanan artmış oksidatif DNA hasarının, vücutta karsinogenezisi başlatmakta etkili olabileceği düşünülebilir. Bu konuda daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Primer nazal polipozis tedavisi solunum fonksiyonlarını normale döndürmenin dışında, DNA hasarını da azaltarak gelecekteki olası malignitelere karşıda koruyucu olabilir.

KAYNAKLAR

1.Önerci M. Endoskopik Sinüs Cerrahisi. Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 1999; 2. Baskı, Bölüm I, s.1 – 12.

2.Rice DH. Endoscopic Paranasal Sinüs Surgery. Otolaryngol Clin North Am. 1993;26(4):613-618.

3.Feldman BA, Feldman DE. The Nose and Sinuses. in: Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery, Lee Kj. (Ed.) Sixth Edition, Medikal Exaınination Publishing Company, New York, 1995; Chp-34, pp. 714-757.

4.Stammberger H. The Messerklinger Technigue. Functional Endoscopic Nasal and Paranasal Sinüs Surgery. Karl Storsz GmbH and Co. (Karl Storsz Tanıtım Kitapçığı)

5.Stammberger H. Functional Endoscopic Sinüs Surgery. Publisher BC Decker. 1991; Philadeiphia, First Edit, 5:1.

6.Amedee RG: Sinüs Anatomy and Function in Bailey JB (ed) : Head and Neck Surgery, Otoloryngology, Philadeiphia: JB Lippincott Company, Philadeiphia, 1993; VoL I. Part I, Chp-27, pp. 342-349.

7.Sonkens JW, Harnsberger HR, Blanch GM, Babbel RW, Hunt S. The impact of Screening Sinüs CT on the Planning of Functional Endoscopic Sinüs Surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 1991;105:802 – 813.

8.Gas L. CT of the Paranasal Sinuses: Study of a Control Series in Relation to Endoscopic Sinüs Surgery. J Laryngol Otol 1990;104: 477- 481.

9.Mafee M. Endoscopic Sinüs Surgery, Role of Radiologist. AJNR 1991; 12: 855-860.

10.Tezel I. Paranazal Sinüslerin Embriyolojisi ve Anatomisi. Paranazal Sinüs Cerrahisi. I.Baskı Bursa. Uludağ Üniversitesi Basımevi 1994; s: 1-7.

11. Kour H, Perkins MJ. The Free Radical Chemistry of Food Additives, In Ed: Arvoma O.I, Halliwell B. Free Radicals and Food Additives, 1991; New York.

12.Kasai H, Nishimura S. Hydroxylation of Guanine in Nucleosides and DNA at the C-8 Position by Heated Glucose and Oxygen Radical-Forming Agents. Environ Health Perspect 1986; 67: 111–116.

13.Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. Oxidative DNA Damage and Disease: İnduction, Repair and Significance. Mutat Res 2004; 567:1–6.

14.Grollman AP, Moriya M. Mutagenesis by 8-oxoguanine: an Enemy Within. Trends Genet 1993; 9: 246–249.

15.Pilger A, Rüdiger HW. 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine as a Marker of Oxidative DNA Damage Related to Occupational and Environmental Exposures. Int Arch Occup Environ Health 2006; 80: 1-15.

16.Tezel I. Paranasal Sinüslerin Embriyolojisi ve Anatomisi. Paranasal Sinüs Cerrahisi. Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi. 1994; s.1-9.

17.Laine FJ, Smoker RK. The Osteomeatal ünit and Endoscopic Surgery: Anatomy, Variations and İmaging Finding in İnflammatory Diseases. AJR 1992;159: 849-857.

18.Zinreich SJ, Mattox DE, Kennedy DW, Chisholm HL, Diffley DM, Rosenbaum AE. Concha Bullosa : CT Evaluation . J Comput Assist Tomogr 1988;12(5):778 – 784.

19. Çakır N. Burun ve Paranasal Sinüsler: Otolaringoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi I. Baskı Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1996; s. 151-207.

20. Lothrop HA. The Anatomy of The Inferior Ethmoidal Turbinate Bone with Particular Referance to Cell Formation: Surgical importance of Such Ethmoidal Cells. Annals of Surgery 1903; 38:233-255.

21. Segal K, Atar E, Mor C, Har-el G, Sidi J. Inverting Papilloma of The Nose and Paranasal Sinuses. Laryngoscope 1986; 96:394-398.

22. Stammberger H, Posawetz W. Functional Endoscopic Sinüs Surgery Concept indications and Results of The Messerklinger Technique . Arch Otorliinolaryngology 1990; 247: 63-76.

23. Karcı B , Günhan Ö. Endoskopik Sinüs Cerrahisi. I. Baskı Özen Ofset, İzmir.1999 s. 1-3.

24.Tanyürek OM. Paranasal Sinüslerin Radyolojisi. Rad. 95 Kurs-panel Konferans Kitapçığı Ankara,1995;s.52-54.

25. Bingham B, Shankar I, Havke M. Pitfalls in Computed Tomography of The Paranasal Sinuses . J Otoloryngol 1991; 20:414-418.

26. Rice DH, Schaeer SD. Endoscopic Paranasal Sinüs Surgery. Raven Press New York, 1992. pp: 3-36.

27. Mafee M. Preoperative İmaging Anatomy of Nasal Ethmoid Complex for Functional Endoscopic Sinüs Surgery. İmaging of The Paranasal Sinuses. The Radiologic Clinics of North America 1993;31(1):1-20

28. Ballenger JJ. The Clinical Anatomy and Physiology of the Nose and Accessory Sinuses in: Diseases of The Nose Throat, Ear, Head and Neck, Ballenger J. J (Ed.) Fourteenth Edition, Lea and Febiger Co., Philadeiphia ,1991; Chp.1,pp.3-23.

29. Wigand ME. Endoscopic Surgery of The Paranasal Sinuses and Anterior Skull Base. Stuttard: Georg Thieme Verlay, 1990.

30. Mafee MF, Chow JM, Meyers R. Functional Endoscopic Sinüs Surgery Anatomy, CT Screening, İndications, and Complications. AJR 1993; 160: 735-744.

31. Lanza DC, Kennedy DW. Current Concepts in The Surgical Management of Chronic and Recurrent Acute Sinusitis J Allergy Clin Inununol 1992; 90: 505-511.

32. Zinreich SJ. Paranasal Sinüs imaging. Otolaryngol Head Neck Surg 1990;103:863-869.

33. Ünlü HH, Akyar S, Caylan R, Nalça Y. Concha Bullosa. Joumal of Otolaryngology 1994; 23(1): 23-27.

34. Becker SP. Appiied Anatomy of The Paranasal Sinuses With Emphasis on Endoscopic Surgery. Annals of Otology Rhinology and Laryngology 1994;162:3-32.

35. Feldman BA, Feldman DE. The Nose and Sinuses. in: Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery, Lee Kj. (Ed.) Sixth Edition, Medikal Exaınination Publishing Company, New York, 1995; Chp-34, pp.714-757.

36. Calhoun KH, Rotzler WH, Steiemberg CM. Surgical Anatomy of The Lateral Nasal Wall. Otoloryngology Head and Neck Surgery 1990; 102: 156-160.

37. Şerbetçi E. Endoskopik Sinüs Cerrahisi Güzel Sanatlar Matbaası A. Ş. İstanbul. 1999; Bölüm 2, s.4-18.

38. Becker SP. Anatomy for Endoscopic Sinüs Surgery. Otoloryngol Clin North America 1989; 22 (4): 677-682.

39. Turgut S, Özden C, Çokkeser Y. Paranazal Sinüslerin Endoskopik Anatomisi. KBB Baş ve Boyun Cerrahisi Dergisi 1993;1:46-49.

40. Bolger WE, Butzin CK, Parsons DS. Paranasal Sinüs Bony Anatomic Variations and Mucosal Abnormalities CT Anaiysis for Endoscopic Sinüs Surgery. Laryngoscope 1991; 101: 56-64.

41. Brain DT. Anatomy, Physiology and Ultrastructure of The Nose. Royal Society of Medicine Services Limited, 1989; s. 11-33.

42. Stammberger H. Endoscopic Surgery for Mycotic and Chronic Recurring Sinusitis. Ann Otol Rhmol Laryngol 1985; 94: 1 – 14.

43. Kopke RD, Jackson RL. Rhinitis Textbook of Head and Neck Surgery Otolaryngology, Edited by Byran J Bailey. JB Lippincott Company, Philadeiphia, 1993; V : 1, 269 – 287.

44. Knops JL, McCoffey TV, Kern EB. Physiology, İnflammatory Diseases of the Sinuses. The Otolaryngologic Chnics of North America. 1993;26(4):517-534.

45. Rice DH. Endoscopic Sinüs Surgery: Anterior Approach Öper Technique. Otolaryngology Head and Neek Surgery. 1990; 1: 99 – 103.

46. Zinreich SJ, Kennedy DW, Gayler BW. Computer Tomography of Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. An Evaluation of Anatomy for Endoscopic Sinüs Surgery. 1998;1:2 -12.

47. Messerklinger W. On the Drainage of the Frontal Sinüs of Man. Acta Otolaryngol 1967;63:176 – 181.

48. Zinreich T. Imaging of inflammatory Sinüs Disease. Otolaryngol Clin North Am. 1993;26(4):535-547.

49. Zinreich ST, Kennedy DW, Rosenbaum AE, Gayler BW, Kumar AJ, Stammberger H. Paranasal Sinuses: CT imaging Requirements for Endoscopic Surgery. Radiology 1987;163:769-773.

50. Zinreich ST, Kennedy DW, Malat J et al. Fungal Sinusitis. Diagnosis with CT and MR Imaging. Radiology 1998; 169 : 439 -444.

51. Anadolu Y, Akmer M, Aktürk T ve ark. Paranazal Sünüslerin Kemik ve Mukoza Düzeyindeki Anatomik Varyasyonların Endoskopik Sinüs Cerrahisi Açısından Bilgisayarlı Tomografi ile Analizi. XII. Türk Ulusal ORL ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Antalya, 1995

52. Meloni F, Mini R, Rovasio S, Teatini GP,Stomeo F. Anatomic Variations of Surgical importance in Ethmoid Labyrinth and Sphenoid Sinüs. A study of Radiological Anatomy. Surg Radiol Anat 1992; 14 : 65 – 70.

53. Erkuş S. Paranazal Sinüsler ve Nazal Osteitik Anatomik Varyasyonlar ve Mukozal Anomaliler . KBB Postası 1992; 1(6),32-35.

54. Gas L, Lund VJ, Scadding GK. CT of the Paranasal Sinuses and Functional Endoscopic Surgery : A Critical Anaiysis of 100 Symptomatic Patients . JLaryngol Otol 1991; 105 : 181 – 185.

55. Davidson TM, Brahme FJ, Gallegher ME. Radiographic Evaluation for Nasal Dysfunction: Computed Tomography Versus Plain Films. Head and Neck 1989;405 – 409.

56. Stoney P, Probst L, Hawke M, Shankar L. CT Scanning for Functional Endoscopic Sinüs Surgery :Analysis of 200 Cases with Reporting Scheme. J Otoloryngol 1993; 22 (2): 72 – 78.

57. Havas TE, Motbey JA, Gullene PJ. Prevalance of Incidental Abnormalities on Computed Tomographic Scans of the Paranazal Sinuses Arc Otoloryngol Head Neck Surg 1988;114:856 – 859.

58. Som PM. CT of the Paranasal Sinuses. Neuroradiology 1985; 27: 189 -201.

59. Gross GW, MC Geady SJ, Kerut T, Erlich MS. Limited Slice CT in the Evaluation of Paranasal Sinüs Disease in Children. AJR 1991; 156: 367 – 369.

60. Sonkens JW, Harnsberger HR, Blanch GM, Babbel RW, Hunt S . The impact of Screening Sinüs CT on the Planning of Functional Endoscopic Sinüs Surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 105 : 802 – 813.

61. Güney A, Koşar U, Karakaş HM, Aybers O. Kronik Sinüzit ve Anatomik Varyasyonlar. KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1995;3: 227 – 230.

62. Calhoun KH, Waggenspach GA, Simpson CB, Hokenson JA, Bailey BJ. CT Evaluation of the Paranasal Sinuses in Symptomatic and Asymptomatic Populations. Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 104(4)480-483.

63. Aykut M, Kaplan Y, Müderris S. Sinonazal Varyasyonlar ve Bilgisayarlı Tomografi . Kulak -Burun -Boğaz Bülteni 1986;3(l):13 -18.

64. Yousem DM, Kennedy DW, Rosenberg S. Osteomeatal Complex Risk Factors for Sinusitis: CT Evaluation. J Otolaryngol 1991; 20(6): 419 -424.

65. Smith LF, Brindley PC. İndications, Evaluation, Complications and Result of Functional Endoscopic Sinüs Surgery in 200 patients. Otolaryngol Head Neck Surgery 1993; 108: 688 – 696.

66.East CA, Annis JAD. Preoperative CT Scanning for Endoscopic Sinüs Surgery. A Rational Approach. Clin Otolaryngol 1992; 17: 60 – 66.

67.Aslan R, Şekeroğlu M. Serbest Radical Türlerin Membran Lipit Peroksidasyonuna Etkileri Ve Hücresel Antioksidan Savunma. Sağlık Bil. Derg. 1995; 2: 137-142.

68.Dündar Y, Aslan R. Hücre Moleküler Statüsünün Araştırılması ve Fizyolojik Önem Açısından Radikaller- Antioksidanlar. Cerrahi Tıp Bilim Dergisi 1999;2(2):134-142.

69.Southorn PA. Free Radicals in Medicine. I. Chemical Nature and Biological Reactions. Mayo Clin Proc 1988; 63: 381-389.

70.Comporti M, Signorini C, Buonocore G, Ciccoli L. Iron Release, Oxidative Stres and Erythrocyte Ageing. Free Radic Biol Med. 2002; 32(7): 568-576.

71.Gunther T, Hollriegl V, Vormann J. Perinatal Development of İron and Antioxidant Defence Systems.J Trace Elem Electrolytes Health Dis. 1993; 7(1):47-52.

72.Seven A, Candan G. Serbest Radikaller ve Lipit Peroksidasyonu. Klinik Gelişim 8. 1995:3906-3911.

73..Dündar Y, Aslan R. Oksidan-Antioksidan Denge ve Korunmasında Vitaminlerin Rolü. Hayvancılık Araştırma Dergisi 1999; 9 (1-2): 32-39.

74.Del Maestro RF. An Approach to Free Radicals in Medicine and Biology. Acta Physiol 1980; 492:153-168.

75.Bounnes-Taourel D, Guerin MC, Torreilles J. Is Malonaldehyde a Valuable İndicator of Lipid Peroxidation. Biochem. Pharmacol. 1992:44 (5): 985-988.

76.Aslan R. Homeostatik Mekanizmanın Korunması ve Sağaltımda Antioksidanlar. İlaç ve Tedavi Dergisi 1999; 12(8):475-480.

77.Halliwell B, Guttreidge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford University Pres, Oxford, 1999

78.Halliwell B, Guitteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford Science Publications Pres Inc. London. 2005.

79.Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals, Lipid Peroxidation, and Cell Damage. Lancet 1984;2:1095.

80.Halliwell B. Effect of Diet on Cancer Development: Is Oxidative DNA Damage a Biomarker? Free Radical Biology & Medicine 2002; 32:968-974.

81.Kasai H. Analysis of a form of Oxidative DNA Damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a Marker of Cellular Oxidative Stress During Carcinogenesis. Mutation. Research 1997; 387:147-163.

82.Asayama K, Kato K. Oxidative Muscular İnjury and its Relevance to Hyperthyroidism. Free Radical Biology & Medicine 1990;8:293-303.

83.Lopez-Torres M, Romero M, Barja G. Effect of Thyroid Hormones on Mitochondrial Oxygen Free Radical Production and DNA Oxidative Damage in the Rat heart. Molecular and Cellular Endocrinology 2000;168:127-134.

84.Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V et al. Oxidative Stress and Anti-oxidant Metabolites in Patients with Hyperthyroidism: Effect of Treatment. Hormone and Metabolic Research,1999; 31: 620-624.

85.Dizdaroglu M. Chemical Determination of Free Radical-İnduced Damage to DNA. Free Radical Biology & Medicine 1991;10:225-242.

86.Wu LL, Chiou CC, Chang PY, Wu JT. Urinary 8-OHdG: a Marker of Oxidative Stress to DNA and a Risk Factor for Cancer, Atherosclerosis and Diabetics. Clinica Chimica Acta, 2004; 339,1-9.

87.Floyd RA. The Role of 8-hydroxyguanine in Carcinogenesis. Carcinogenesis,1990; 11(9):1447-1450.

88.Halliwell B, Dizdaroglu M. Commentary The Measurement of Oxidative Damage to DNA by HPLC and GC/MS Techniques. Free Radical Research Commuications 1992;16:75-87.

89.Halliwell B, Auroma OI. DNA Damage by Oxygen-Derived Species: its Mechanism and Measurement in Mammalian Systems. FEBS Letter 1991;281,9-19.

90.Simic MG. DNA Markers of Oxidative Process in vivo: Relevance to Carcinogenesis and Anticarcinogenesis. Carcinogenesis, 1994; 54:1918-1923.

91.Helbock HJ, Beckman KB, Ames BN. 8-Hydroxydeoxyguanosine and 8-Hydroxy-guanine as Biomarkers of Oxidative DNA Damage. Methods in Enzymology 1999; 300:156-166.

92.Cheng KC, Cahill DS, Kasai H, Nishimura S, Loeb LA. 8-hydroxyguanine, an Abundant Form of Oxidative DNA Damage, Cause G^T and A^C Substitutions. Journal of Biological Chemistry, 1991; 267:166-172.

93.Tchou J, Kasai H, Shibutani S et al. 8-oxoguanine (8-hydroxyguanine) DNA Glycosylase and its Substrate Specificity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1991; 88(11):4690-4694.

94.Voet D, Voet JG, Pratt CW. Fundamentals of Biochemistry. 2002. John Wiley & Sons Inc.

95.Erhola M, Toyokuni S, Okada K et al. Biomarker Evidence of DNA Oxidation in Lung Cancer Patients: Association of Urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine Excretion with Radiotherapy, Chemotherapy and Response to Treatment. FEBS Lett 1997;409:287-291

96.Cooke MS, Lunec J, Evans MD. Progress in the Analysis of Urinary Oxidative DNA Damage. Free Radical Biology & Medicine, 2002; 33:1601-1614.

97.Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A Simple Salting out Procedure for Extracting DNA from Human Nucleated Cells. Nucleic Acid Res 1988;11:1215.

98.Kaur H, Halliwell B. Measurament of Oxidized and Methylated DNA Bases by HPLC with Electrochemical Detection. Biochem J1996;318:21-23

99.Shigenaga MK, Aboujaoude EN, Chen Q, Ames BN. Assays of Oxidative DNA Damage Biomarkers 8-oxo-2'-deoxyguanosine and 8-oxoguanine in Nuclear DNA and Biological Fuids by High-Performance Liquid Chomatography with Electrochemical Detection. Methods Enzymol, 1994; 234:16–33.

100.Khoschsorur GA, Winklhofer-Roob BM, Rabl H, Auer TH, Peng Z, Schaur RJ. Evaluation of a Sensitive HPLC Method for Determination of MDA: Kromotografia 2000;52:181-184

101.Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. YYU Vet Fak Derg 2004;15 (1-2): 91-96.

102.Kavas G. Serbest Radikaller ve Organizma Üzerine Etkileri. Türkiye Klinikleri 1989;9(1):2.

103.Halliwell B. Free Radicals, Antioxidants and Human Disease: Curiosity, Cause or Consequence? The Lancet 1994; 344:721.

104.Sies H. Oxidative Stress from Basic Research to Clinical Application. The Am J Med 1991; 3(91):31-38.

105.Murray R, Mayes P, Granner D, Rodwell V. Harper' ın Biyokimyası, çev: Menteş G, Ersöz B. İstanbul. Barış kitabevi 1993: s: 136-151.

106.Niki E, Yamamoto Y, Komuro E, Sato K. Membran Damage Due to Lipid Oxidation. Am. J. Clin. Nutr.1991; 53: 201.

107.Yagi K. Lipit Peroxides and Human Diseases. Chem and Phy of Lipits 1987;45: 337-351.

108.Hall E. Lipit Peroxidation. Advances in Neurology 1996;71:247-257

109.Jordana M, Dolovich J, Ohno I. Nasal polyposis: a Model for Chronic İnflammation. In: Busse WW, Holgate ST, eds. Asthma and Rhinitis. Cambridge: Blackwell of Science; 1995. p. 156-164.

110.Kanai N, Denburg J, Jordana M, Dolovich J. Nasal polyp inflammation: Effect of Topical Nasal Steroid. Am J Resp Crit Care Med 1994; 150: 1094-1100.

111.Kawabori S, Denburg JA, Schwartz LB et al. Histochemical and İmmunohistochemical Charecteristics of Mast Cells in Nasal Polyps. Am J Resp Cell Mol Biol 1992; 6:37-43.

112.Babior BM. Oxygen-Dependent Microbial Killing by Phagocytes. N Eng J Med 1978;298:721 -725.

113.McCord JM. Oxygen Radicals and Lung İnjury: the State of the Art. Chest 1983; 83:35-37.

114.Ernster L. Biochemistry of Reoxygenation İnjury. Crit Care Med 1988;16: 947-953.

115. Doğru H, Delibaş N, Döner F, Tüz M, Uygur K. Free radical damage in nasal polyp tissue. Otolaryngol Head Neck Surg 2001;124:570-572.

116. Dağlı M, Eryılmaz A, Besler T, Akmansu H, Acar A, Korkmaz H. Role of free radicals and antioxidants in nasal polyps. Laryngoscope 2004;114:1200-1203.

117. Okur E, Inanc F, Yildirim I, Kilinc M, Kilic MA. Malondialdehyde level and adenosine deaminase activity in nasal polyps. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;134:37-40.

118. Norlander T, Fukami M, Westrin KM, Stierna P, Carlsöö B. Formation of mucosal polyp in the nasal maxillary sinus cavities by infection. Otolaryngol Head Neck Surg 1993;109:522-529.

119. Tos M, Mogensen C, Thomsen J. Nasal Polyposis Cystik Fibrosis. J. Laringol 1977:191-877.

120. Wladılavsky-Waserman P, Kern EB, Holley KE, Eısenbrey AB, Gleıch GJ. Epithelial damage in nasal polyp. Clinical & Experimental Alerji 2006;14:241-247.

121. Taysi S, Uslu C, Yılmaz A, Aktan B, Altas E. Lipid peroxidation and some antioxidant enzymes in nasal polyp tissue. Cell Bıochem Func 2006;24:461-468.

122.Bartal M, Mazor D, Dvilansky A, Meyerstein N. İron Deficiency Anemia: Recovery from in vitro Oxidative Stres. Acta Haematol 1993; 90:94 - 98.

123.Vives CJL, Pujades MA, Colomer D. Increase of Enzyme Activities Following the in vitro Peroxidation of Normal Human Red Blood Cells. Enzymes 1988;39:1-7.

124.Vural H, Erel Ö, Koçyiğit A, Sabuncu T. Demir Eksikliği Anemisi Eritrositlerinde Oksidatif Stres. Genel Tıp Dergisi 1997; 7(2):77-80.

125. Aslan M, Horoz M, Koçyiğit A et al. Lymphocyte DNA Damage and Oxidative Stress in Patients with İron Deficiency Anemia. Mutation Research 2006;601: 144-149.

126.Nadeem A, Chhabra SK, Masood A, Raj HG. Increased Oxidative Stress and Altered Levels of Antioxidants in Asthma. J Allergy Clin Immunol 2003; 111(1): 72–78.

127.Wood LJ, Fitzgerald DA, Gibson PG, Cooper DM, Garg ML. Lipid Peroxidation as Determined by Plasma İsoprostanes is Related to Disease Severity in Mild Asthma. Lipits 2000;35:967– 974.

128.Rahman I, Marrison D, Donaldson K, Macnee W. Systemic Oxidative Stress in Asthma, COPD, and Smokers. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1055-1060.

129.Vural H, Uzun K, Erel Ü. Antioxidant Status and Lipit Peroxidation in Asthma. Solunum Hastalıkları 1999;10:77-83.

130. Cerutti P, Ghosh R, Oya Y, Amstad P. The Role of the Cellular Antioxidant Defense in Oxidant Carcinogenesis. Environ Health Perspect 1994;102:123-129.

131. Kirschvink N, Fievez L, Bougnet V et al. Effect of Nutritional Antioxidant Supplementation on Systemic and Pulmonary Antioxidant Status, Airway İnflammation and Lung Function in Heaves-Affected Horses. Equine Vet J 2002; 34:705–712

132. Heaton PR, Ransley R, Charlton CJ et al. Application of Single-Cell Gel Electrophoresis (comet) Assay for Assessing Levels of DNA Damage in Canine and Feline Leukocytes. J Nutr 2002;132:1598S–1603S.

133. Heaton PR, Reed CF, Mann SJ et al. Role of Dietary Antioxidants to Protect Against DNA Damage in Adult Dogs. J. Nutr. 2002;132:1720S–1724S.

134. Fortoul TI, Valverde M, Del Carmen LM et al. Single-Cell Gel Electrophoresis Assay of Nasal Epithelium and Leukocytes from Asthmatic and Nonasthmatic Subjects in Mexico City. Archives of Environmental Health 2003;58:348-352.

135. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary Strategies of Antioxidant Defense. Am Rev Respir Dis 1989;140:531–554.

136. Marlin DJ, Johnson L, Kingston DA et al. Application of the Comet Assay for İnvestigation of Oxidative DNA Damage in Equine Peripheral Blood Mononuclear Cells Nutr 2004;134:2133S-2140S.

137. Ceylan E, Kocyigit A, Gencer M, Aksoy N, Selek S. Increased DNA Damage in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease who Had Once Smoked or Been Exposed to Biomass. Respiratory Medicine 2006;100:1270–1276.

138. Maluf SW, Mergener M, Dalcanale L et al. DNA Damage in Peripheral Blood of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Mutat Res. 2007; 626:180-184.

139. Xie JG, Xu YJ, Zhang ZX, Zhang N, Ni W, Chen SX. DNA Damage in Lymphocytes from Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2005;44(9):656-658.

140. Dinçer Y, Saygılı Eİ, Akçay T. Sigaranın DNA Hasarı ve Kan Glutatyon Düzeyi Üzerine Etkisi. Türkiye Klinik Tıp Bilimleri 2003;23:108-111.

141. Popp W, Schell C, Kraus R et al. DNA Strand Breakage and DNA Adducts in Lymhocytes of Oral Cancer Patients. Carsinogenesis 1993;14(11):2251-2256.

142. Betti C, Davini L, Giannessi N, Noprieno L, Barale R. Comparative Studies by Comet test and SCE Analysis in Human Lymphocytes from 100 Normal Subjects. Mutat Res 1995: 343: 201-207.

143. Schins RP, Schilderman PA, Borm PJ. Oxidative DNA Damage in Peripheral Blood Lymphocytes of Coal Workers. Int Arch Occup Environ Health. 1995; 67(3):153-157.

144.Valverde M, López M, López I et al. DNA Damage in Leukocytes and Buccal and Nasal Epithelial Cells of İndividuals Exposed to Air Pollution in Mexico City. Environ Mol Mutagen. 1997; 30(2): 147-52.

145.Calderon -Garciduenas L, Wen-Wang L, Zhang YJ et al. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, a Major Mutagenic Oxidative DNA Lesion, and DNA Strand Breaks in Nasal Respiratory Epithelium of Children Exposed to Urban Pollution. Environ Health Perspect. 1999; 107(6): 469-74.

146. Collins AR, Dusinska M, Gedik CM, Stetina R. Oxidative Damage to DNA: do we have a Reliable Biomarker? Environ Health Perspect, 1996; 104(3): 465-469.

147. Collins AR, Dobson VL, Dusinska M, Kennedy G, Stetina R. The Comet Assay: what can it Really tell us? Mutat Res, 1997; 375:183-193.

148. Cerutti P. Oxyradicals and Cancer. Lancet, 1994; 344: 862-863.

149. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, Antioxidants, and the Degenerative Diseases of Aging. Proc Nati Acad Sci .1993; 90 (17) 7915-7922.

150.Collins AR, Duthie SJ, Fillion L, Gedik CM, Vaughan N, Wood SG. Oxidative DNA Damage in Human Cells: the İnfluence of Antioxidants and DNA Repair. Biochem Soc Trans, 1997; 25:326-331.

151.Nagashima M, Kasai H, Yokota J, Nagamachi Y, Ichinose T, Sagai M. Formation of an Oxidative DNA Damage, 8-hydroxydeoxiguanosine, in Mouse Lung DNA after İntratracheal İnstillation of Diesel Exhaust Particles and Effects of High Dietary Fat and Beta-Carotene on this Process. Carcinogenesis 1995; 16: 1441-1445.

152.Ichinose T, Yajima Y, Nagashima M, Takenoshita S, Nagamachi Y, Sagai M. Lung Carcinogenesis and Formation of 8-hydroxy-deoxyguanosine in Mice by Diesel Exhaust particles. Carcinogenesis 1997; 18: 185-192.

153.Kvam E, Tyrrell RM. Induction of Exidative DNA Base Damage in Human Skin Cells by UV and Near Visible Radiation. Carcinogenesis 1997; 18: 2379-2384.

154.Randerath K, Zhou GD, Monk SA, Randerath E. Enhanced Levels in Neonatal Rat Liver of 7,8-dehydro- 8-oxo-2'-deoxyguanosine (8-hydroxydeoxyguanosine), a Major Mutagenic Oxidative DNA Lesion. Carcinogenesis 1997; 18: 1419 - 1421.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

KBB HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Nazal Polipozisli Hastalarda Oksidatif DNA Hasarı

Dr. Hakan ERDEM

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi	: 19.11.2004
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi	: 22.12.2009
Uzmanlık Sınavı Tarihi	: 22.12.2009
Tez Danışmanı	:Doç.Dr.Harun ÜÇÜNCÜ
Jüri Başkanı	: Prof. Dr. M.Yavuz SÜTBEYAZ
Jüri Üyesi	: Prof. Dr. Enver ALTAŞ
Jüri Üyesi	: Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD
Jüri Üyesi	: Doç.Dr.Bülent AYDINLI

Prof. Dr.Enver ALTAŞ
KBB Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

ARALIK -2009
ERZURUM